

Actualités thérapeutiques et nouvelle génération d'ARNi dans l'hATTR  
Pr David Adams, CHU du Kremlin Bicêtre

ARNi et amyloses à TTR : Un avenir prometteur pour le cœur  
Pr Erwan Donal, CHU de Rennes

26<sup>èmes</sup> journées de la SFNP – 21 Janvier 2022 à 13h

# Actualités thérapeutiques et nouvelle génération d'ARNi dans l'hATTR

**Professeur David ADAMS**

**Chef de service de neurologie**

**Centre de référence des Neuropathies amyloïdes familiales**

**et autres neuropathies périphériques rares**

**AP-HP.Université Paris Saclay**

26<sup>ème</sup> journées de la SFNP - 21 janvier 2022

## Liens d'intérêts

Consultant pour Alnylam et Pfizer

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Amylose héréditaire à Transthyrétine

- Maladie génétique grave, évolutive, qui engage le pronostic fonctionnel et vital.
- Transmission autosomique dominante
- Due à modification d'une protéine, la transthyrétine ou TTR, qui s'accumule principalement dans les nerfs périphériques et dans d'autres organes (cœur, œil, rein...) sous forme de dépôts fibrillaires (dits « amyloïdes »).
- Maladie difficile à diagnostiquer car manifestations cliniques très diverses
- 2 formes cliniques selon l'âge d'apparition des symptômes

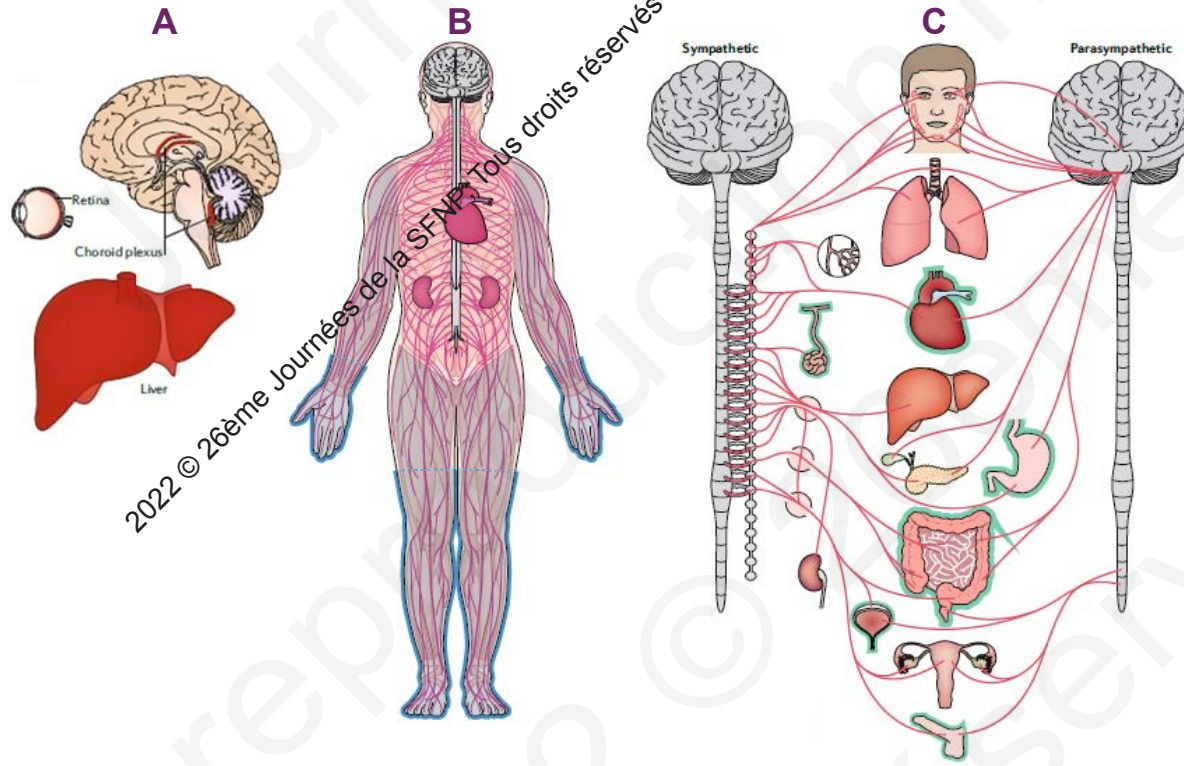
Il existe 2 formes cliniques selon l'âge d'apparition des symptômes

	Début Précoce	Début Tardif
<b>% DES PATIENTS EN FRANCE</b>	25%	75%
<b>AGE TYPE DE SURVENUE</b>	Vers 30 ans	Après 50 ans
<b>MUTATION</b>	V30M <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concerne les patients d'origine portugaise avec une histoire familiale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V30M tardif et non-V30M</li> <li>• Marquée par la rareté d'histoire familiale similaire, sa sévérité et son évolution rapide : en 3 ans le patient ne peut se déplacer qu'à l'aide d'une canne.</li> </ul>
<b>MORTALITÉ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Décès après 12 ans en moyenne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Décès après 7 ans en moyenne</li> </ul>



La présence d'atteinte cardiaque au diagnostic est associée à un faible taux de survie en médiane de 3,4 ans versus 7 ans sans atteinte cardiaque

# Les dépôts amyloïdes atteignent les **nerfs somatiques et végétatifs** avec **dysfonction d'un grand nombre d'organes**



## • A. Site de production de la TTR<sup>1</sup>

- Principalement produite par le foie et en faible quantité par la rétine ou le plexus choroïde

## • B. Sites de dépôts de la TTR<sup>1</sup>

- Système nerveux, cœur et reins
- Dénervations sensitives et motrices

## • C. Organes atteints par la neuropathie autonome<sup>1</sup>

- La dénerivation du système nerveux autonome atteint le cœur, le système gastro-intestinal, la vessie et l'appareil génital

GI, gastro-intestinal; TTR, transthyretin

1. Adams D et al. Nat Rev Neurol 2019;15:387-404.

# L'amylose hATTR est une maladie systémique engageant le pronostic fonctionnel et vital

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



## Neuropathie sensitivo-motrice

- Altération des sensations et/ou de la motilité au niveau des bras, des mains, des jambes et des pieds
- Neuropathie sensitivo-motrice périphérique
- Faiblesse
- Douleur



## Gastro-intestinal

- Nausées et vomissements
- Satiété précoce
- Diarrhée
- Constipation sévère
- Alternance d'épisodes de diarrhée et de constipation



## Cardiaque

- Blocs de conduction
- Cardiomyopathie
- Palpitations et Arythmie
- Régurgitation légère
- Essoufflement
- Œdème



## Atteintes rénales

- Protéinurie
- Insuffisance rénale

## Autonome

- Hypotension orthostatique
- Infections urinaires
- Dysfonctionnements sexuels
- Anomalies de la sudation

## Manifestations oculaires

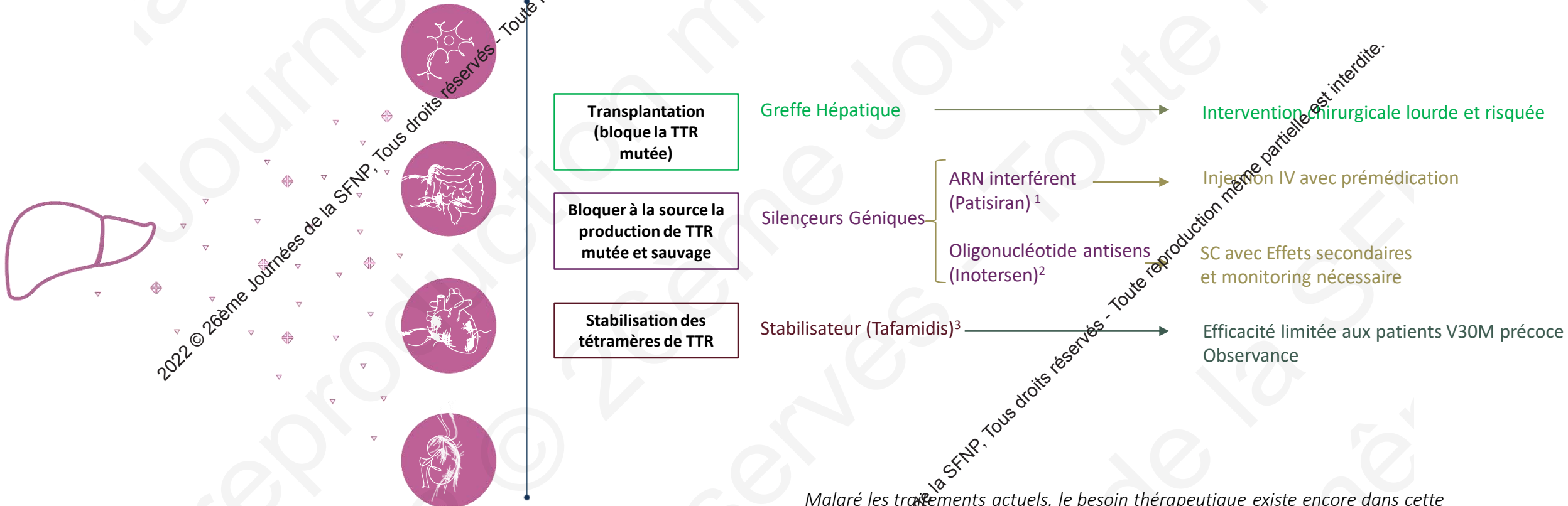
- Glaucome
- Opacification du vitré
- Anomalies des vaisseaux conjonctivaux
- Anomalies papillaires

## Autres

- Amaigrissement involontaire
- Syndrome du canal carpien bilatéral

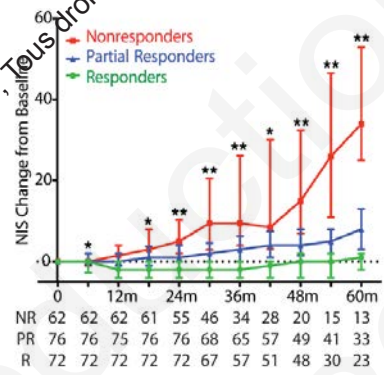
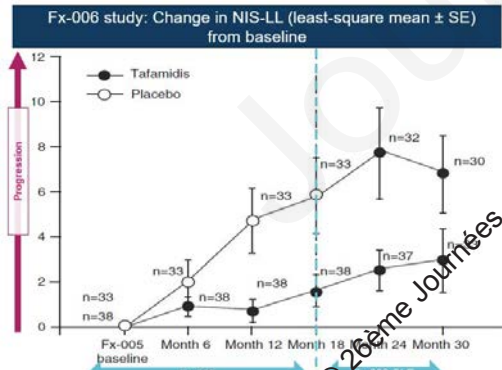
2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Approches thérapeutiques possibles et leurs limites



# Résultats neurologique à long terme des traitements pharmacologiques

## Tafamidis (NIS)



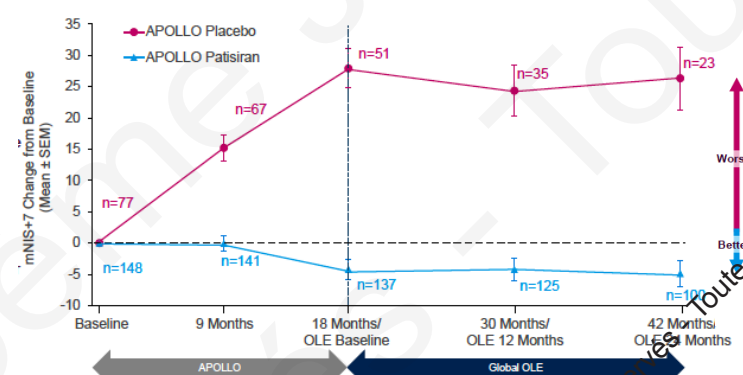
- Population étudiée: V30M early
- Résultats à 30 mois
- Paramètre étudiée = NIS LL
- NIS à l'inclusion = 6

Progression VS Baseline  
mais moins rapide que PBO

### Sur 210 patients V30M early<sup>1</sup>:

- 34% répondeurs
- 36% répondeurs partiels
- 30% non- répondeurs (NIS>10)

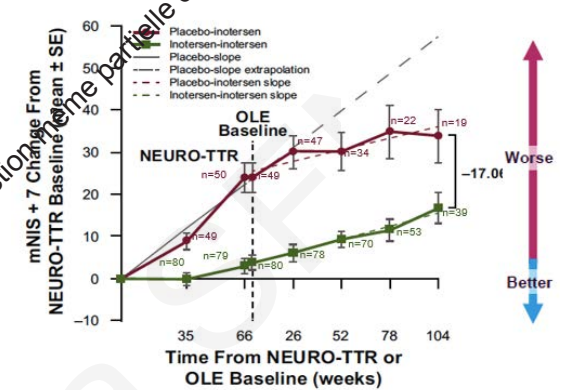
## Patisiran (mNIS+7)



- Population étudiée: V30M early + Late Onset
- Résultats à 42 mois
- Paramètre étudiée = mNIS+7 (max 304)
- mNIS+7 à l'inclusion = 80,9
- NIS à l'inclusion = 60,5

Amélioration VS Baseline et PBO qui se maintien dans le temps  
Mais stabilisation chez les patients traités plus tardivement

## Inotersen (mNIS+7)



- Population étudiée: V30M early + Late Onset
- Résultats à 24 mois:
- Paramètre étudiée = mNIS+7 (346)
- NIS à l'inclusion = 77,6

Progression VS Baseline  
mais moins rapide que PBO

Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Coelho et al J Neurol. 2013 Nov;260(11):1402-14. 2. Monteiro JCI Insight. 2019;4(12):e126526. 3. Benson MD et al. N Engl J Med 2018;379:22-31; 4. Brannagan TH et al. Eur J Neurol 2020;27:1374-81. 5. Global Open-label Extension: 24-month Data of Patisiran in Patients with hATTR Amyloidosis, David Adams - PNS 2020



# Résultats de tolérance

## Tafamidis (Vyndaqel)

- Les effets indésirables étaient généralement **d'intensité légère ou modérée** (Infections des voies urinaires, Infection vaginale, Diarrhées, Douleurs abdominales hautes)

## Patisiran (Onpatro)

- Des **Réactions Liées à la Perfusion (RLP)** ont été observées chez des patients traités par Onpatro. Chez les patients qui ont connu une RLP, la majorité d'entre eux ont présenté leur première RLP au cours des 2 premières perfusions
- Dans l'ensemble des études cliniques, les symptômes de RLP les plus fréquents (signalés chez  $\geq 2$  % des patients) étaient des bouffées vasomotrices, des douleurs dorsales, des nausées, des douleurs abdominales, une dyspnée et des céphalées. Les RLP peuvent également inclure l'hypotension et la syncope.
- Pas d'EI sur les tests de la fonction hépatique, rénale ou hématologiques.

## Inotersen (Tegsedi)

- L'inotersen est associé à des diminutions du taux de plaquettes, ce qui peut entraîner **une thrombopénie**. La numération plaquettaire doit être contrôlée toutes les 2 semaines pendant le traitement par inotersen et pendant 8 semaines après l'arrêt du traitement.
- Des cas de **glomérulonéphrite** sont survenus chez des patients traités par l'inotersen. Une diminution de la fonction rénale a également été observée chez un certain nombre de patients ne présentant pas de signes de glomérulonéphrite.

Ces résultats sont issues d'études indépendantes qui n'ont pas vocation à être comparées entre elles

# Futurs traitements en cours de développement dans l'ATTR



## Patisiran

- Traitement ARNi avec prémédication et injection intraveineuse toutes les 3 semaines



## Vutrisiran

- Traitement ARNi nouvelle génération sans prémédication et injection sous cutanée tous les 3 mois (injection sous cutanée tous les 6 mois en cours d'étude dans l'extension d'Hélios A)



## Eplontersen

- Oligonucléotide antisens sans prémédication et injection sous cutanée mensuelle



## Acoramidis

- Stabilisateur du tétramère par voie orale quotidienne



## NTLA -2001

- Edition génomique utilisant la technologie CRISPR/Cas9

- **Apollo B:** Etude de phase 3 chez les patients ayant une amylose cardiaque héréditaire ou sauvage (Résultats attendus mi 2022)

- **Hélios A:** Etude de phase 3 chez les patients hATTR avec polyneuropathie - Etude finalisée / Demande d'AMM en cours
- **Hélios B:** Etude de phase 3 chez les patients ayant une amylose cardiaque héréditaire ou sauvage (Résultats attendus Juin 24)

- Etude **Neuro-TTRansform** de phase 3 en cours chez les patients hATTR avec PNe et **Cardio-TTRansform** chez les patients ayant une amylose cardiaque héréditaire ou sauvage

- Etude **ATribute PN ou CM** de phase 3 en cours chez les patients hATTR avec PN et chez les patients ayant une amylose cardiaque héréditaire ou sauvage

- **NTLA 2001** étude de phase 1 en cours

Silenceurs géniques

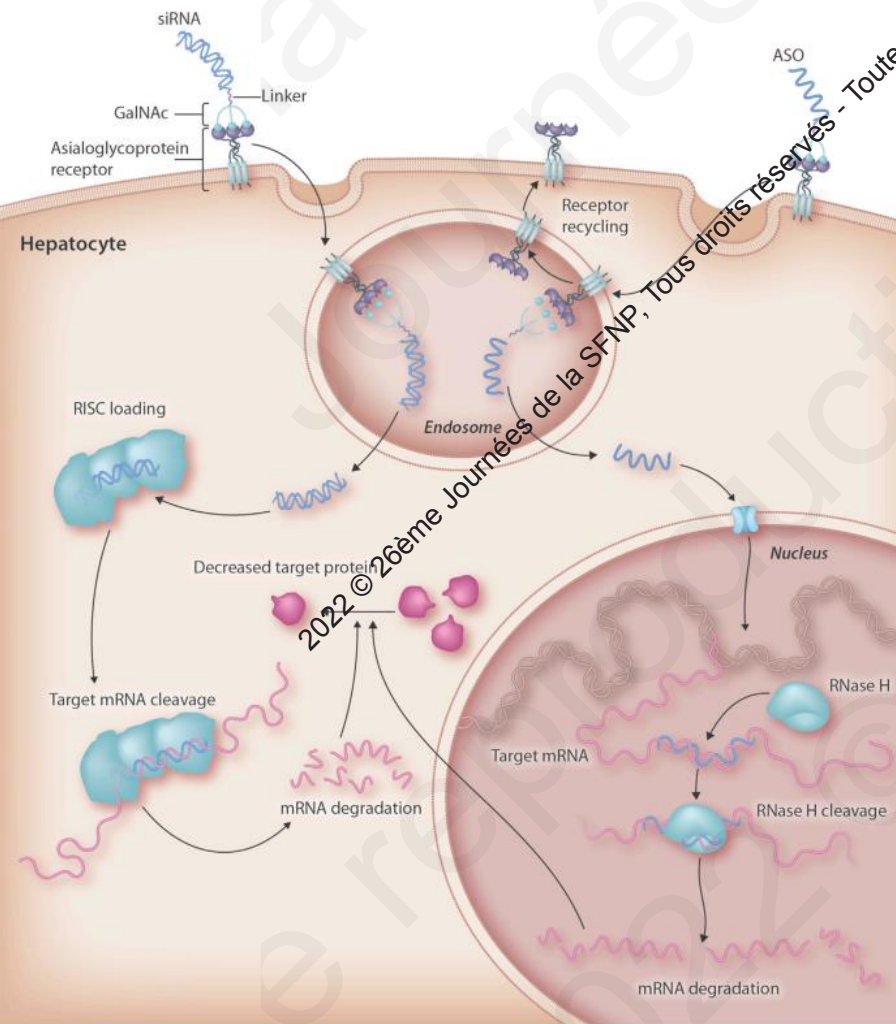
Stabilisateur

Edition génomique

2022 © 26ème Journées de la SFNP, tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Silenceurs géniques

## ARNi & ASO : deux classes thérapeutiques distinctes



	ARN interférent (ARNi)	Oligonucléotide Antisense (ASO)
Composition chimique	Deux brins d'ARN	Un brin d'ARN incluant des nucléotides d'ADN ( <i>gapmer</i> )
Mode d'action	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vectorisation</b> obligatoire</li> <li>• Appariement spécifique avec l'ARNm cible et clivage par le RISC <b>dans le cytoplasme</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vecteur non obligatoire – mais ciblage non spécifique</li> <li>• Appariement spécifique avec l'ARNm cible et clivage de l'ARNm par l'ARNaseH <b>dans le noyau</b></li> </ul>
Améliorations chimiques	<p>Sur les brins d'ARN pour stabiliser l'ARNi dans le lysosome et diffuser passivement</p> <p>➔ <b>Durée d'action étendue</b></p>	<p><b>Pas de modifications chimiques possibles</b> en raison de la séquence ADN</p> <p>➔ <b>Absence de durée d'action étendue</b></p>
Administration	Vers 1 à 2 injections sous-cutanées par an	Injection sous-cutanée hebdomadaire ou mensuelle

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

## Nouvelles générations de traitements ARNi

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Nouvelle génération d'ARNi

1

PLATEFORME  
permettant de  
synthétiser des ARNi  
complémentaires de  
l'ARNm à dégrader

2

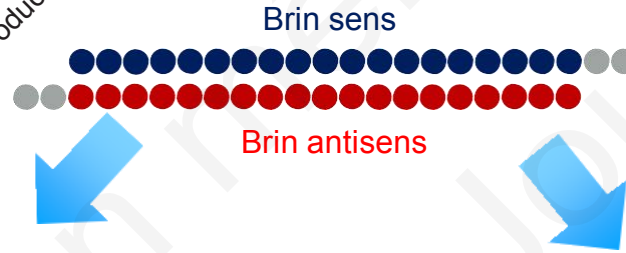
VECTEURS permettant  
d'amener les ARNi  
spécifiquement aux  
hépatocytes avec des  
injections IV ou sous-  
cutanées

3

AMÉLIORATIONS  
CHIMIQUES  
permettant d'allonger  
la durée de diffusion  
des ARNi de  
l'endosome au  
cytoplasme

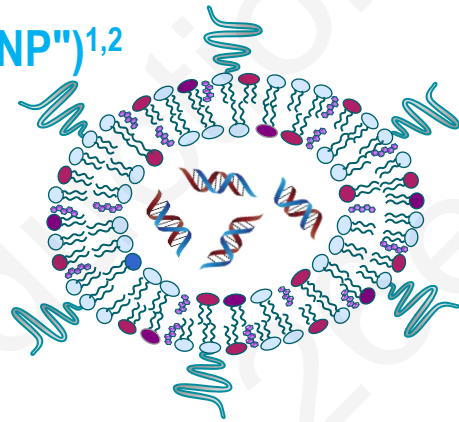
# Deux solutions validées pour transporter les ARNi vers les cellules cibles

**pARNi**

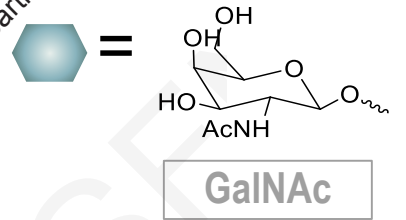
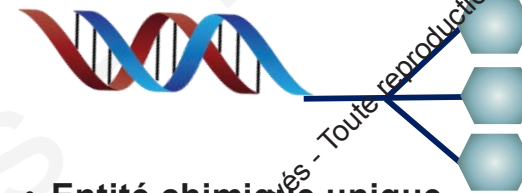


## NanoParticules Lipidiques ("LNP")<sup>1,2</sup>

- Formulation lipidique de taille ~100 nm
- pARNi encapsulé
- Ciblage efficace du foie
- Fixation aux récepteurs ApoE
- Administration IV toutes les 3 semaines



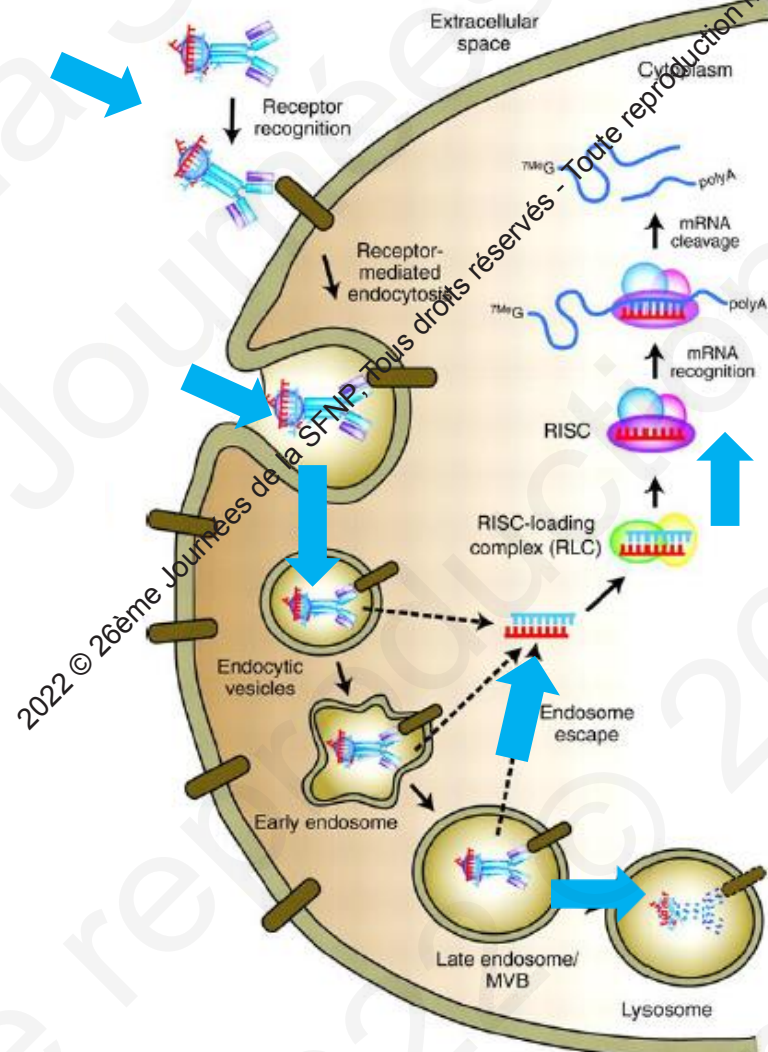
## Conjugué GalNAc-pARNi<sup>3,4</sup>



- Entité chimique unique
- Ligand GalNAc lié à un pARNi modifié
- Ciblage efficace du foie
- Fixation aux récepteurs ASGPR (Recepteur asialoglycoprotéine)
- Administration SC sans prémédication tous les 3 mois

**2 approches pour cibler le foie**

# Deuxième génération de vecteurs : GalNac



1. Administration sous-cutanée

2. Fixation spécifique sur des récepteurs ASGPR présents spécifiquement à la surface de l'hépatocyte

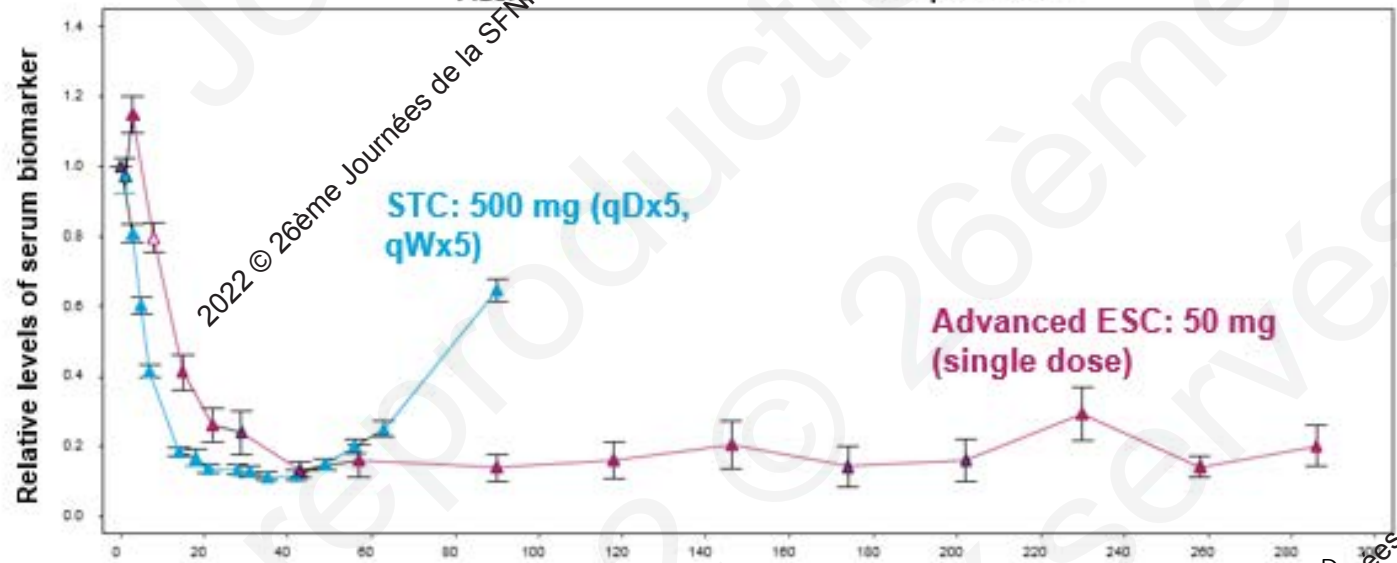
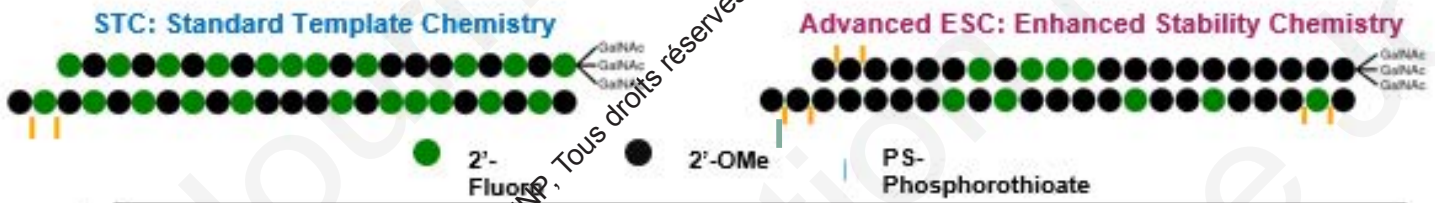
3. Internalisation dans une vésicule

4. Grâce au GalNac et à des modifications chimiques, stabilisation des ARNi dans l'endosome puis le lysosome (lieu de réserve d'ARNi)

5. Diffusion passive et prolongée des ARNi dans le cytoplasme

# Améliorations chimiques permettant un allongement de la durée d'action des siRNA

Human pharmacodynamic response\* of two siRNAs with the same sequence, different chemistry<sup>1</sup>



Modifications chimiques pour :

- ✓ Protéger l'ARNi lors de son transport entre l'injection et l'internalisation dans les hépatocytes
- ✓ Protéger l'ARNi dans l'endosome/lysosome permettant d'allonger la durée de diffusion des ARNi du lysosome au cytoplasme

GalNac + améliorations chimiques permettent des injections SC tous les 3 à 6 mois, voire annuelle

ARN, acide ribonucléique ; ARNi, ARN interférent ; ASO, oligonucléotides antisens, ADN, acide désoxyribonucléique ; SC, sous-cutané

1. Chong S et al. Drug Metab Dispos. 2021 Jun 21:DMD-MR-2021-000428.



# Portefeuille d'Amylam dans l'ATTR

onpattro (patisiran) APOLLO  
PN & Mixed\*

2020 – 2022

Patisiran APOLLO.B  
CM (including Wild-Type)<sup>‡</sup>

Vutrisiran Biannual Dosing Regimen  
PN & Mixed<sup>†</sup>

Vutrisiran HELIOS.A  
PN & Mixed<sup>†</sup>

onpattro (patisiran) APOLLO  
PN & Mixed\*

2022 – 2024

Novel siRNA Conjugates<sup>^</sup>  
Ocular & CNS hATTR Amyloidosis

ALN-TTRsc04  
ATTR Amyloidosis

Vutrisiran HELIOS.C  
Early ATTR Amyloidosis<sup>†</sup>

Vutrisiran Phase 3  
Stargardt Disease

Vutrisiran HELIOS.B  
CM (including Wild-Type)<sup>†</sup>

Patisiran APOLLO.B  
CM (including Wild-Type)<sup>‡</sup>

Vutrisiran HELIOS.A  
PN & Mixed<sup>†</sup>

onpattro (patisiran) APOLLO  
PN & Mixed\*

2024 & Beyond

\* ONPATTRO is approved in the U.S. and Canada for the treatment of the PN of hATTR amyloidosis in adults, and in the EU, Japan and other countries for the treatment of hATTR amyloidosis in adults with stage 1 or 2 PN; <sup>‡</sup> ONPATTRO has not been approved by the FDA, EMA, or any other regulatory agency for cardiac manifestations of amyloidosis. No conclusions can or should be drawn regarding its safety or effectiveness in this population  
<sup>†</sup> Vutrisiran is an investigational agent and has not been approved by the FDA, EMA, or any other regulatory agency and no conclusions can or should be drawn regarding its safety or effectiveness; additional studies and future development possible; <sup>^</sup> Novel siRNA conjugate development and data for ocular and CNS hATTR amyloidosis not available



HELIOS·A

# HELIOS-A: 9-month Results from the Phase 3 Study of Vutrisiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy

David Adams<sup>1</sup>, Ivailo L Tournev<sup>2,3</sup>, Mark S Taylor<sup>4</sup>, Teresa Coelho<sup>5</sup>,  
Violaine Planté-Bordeneuve<sup>6</sup>, John L Berk<sup>7</sup>, Alejandra González-Duarte<sup>8</sup>,  
Julian D Gillmore<sup>9</sup>, Soon-Chai Low<sup>10</sup>, Yoshiki Sekijima<sup>11</sup>, Laura Obici<sup>12</sup>,  
Rick Blakesley<sup>13</sup>, Seth Arum<sup>13</sup>, Rebecca Shilling<sup>13</sup>, John Vest<sup>13</sup>, Michael Polydefkis<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Neurology Department, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre, Université Paris-Saclay, INSERM 1195, France; <sup>2</sup>University Hospital Aleksandrovska, Sofia, Bulgaria; <sup>3</sup>New Bulgarian University, Sofia, Bulgaria; <sup>4</sup>Westmead Hospital and University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia; <sup>5</sup>Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal; <sup>6</sup>Neurology – Amyloid Network, CHU Henri Mondor – Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Créteil, France; <sup>7</sup>Boston Medical Center, Boston, MA, USA; <sup>8</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México; <sup>9</sup>University College London, Royal Free Hospital, London, UK; <sup>10</sup>University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia; <sup>11</sup>Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan; <sup>12</sup>IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; <sup>13</sup>Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA; <sup>14</sup>Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

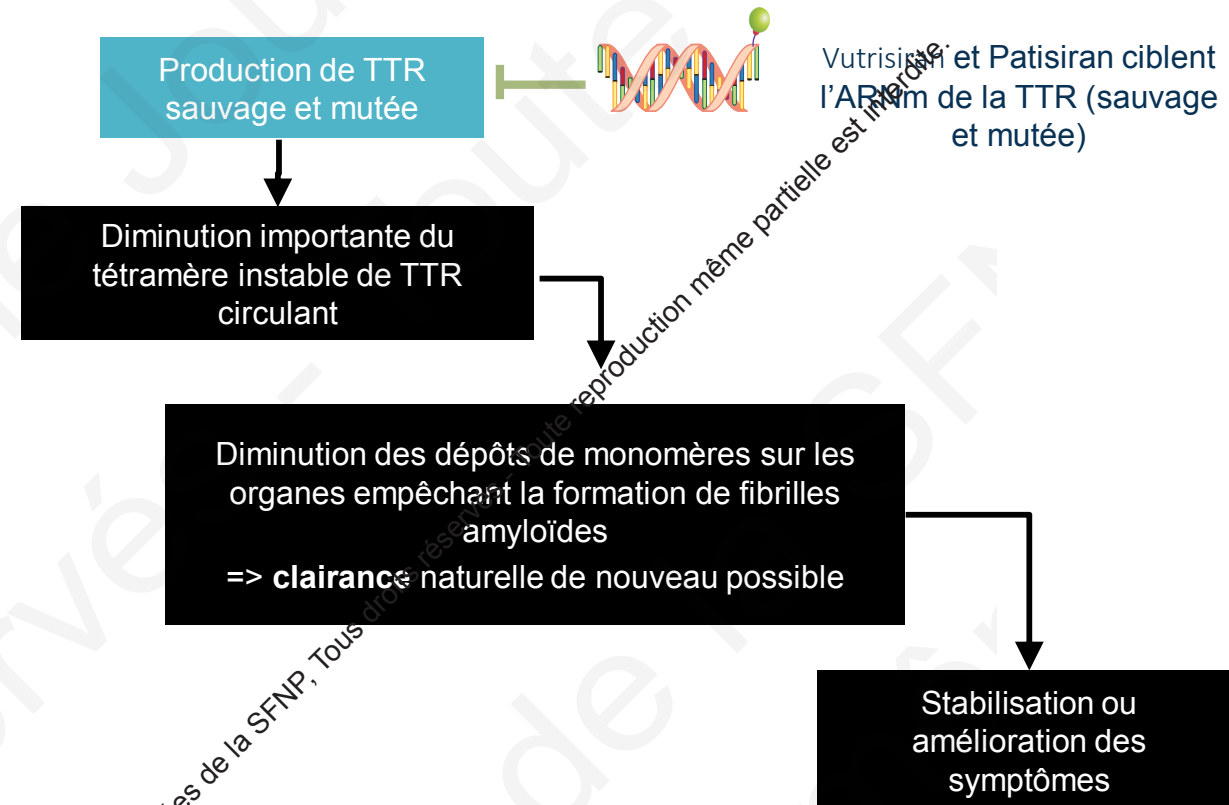
April 17–22, 2021 | | American Academy of Neurology (AAN) Congress

# Vutrisiran

## Nouvelle génération de traitement ARNi

- Nouvelle génération de traitement ARNi conjugué au vecteur GalNac
- Actuellement en développement dans le traitement:
  - de l'amylose héréditaire (Etude Hélios A)
  - de l'amylose héréditaire et sauvage avec cardiomyopathie (Etude Hélios B)
- Injection sous-cutanée tous les 3 à 6 mois bloquant la production de TTR mutée ou sauvage
- Pas de prémédication nécessaire
- Résultats intermédiaires à 9 mois (sur 18 mois d'étude):
  - ⇒ Demande d'AMM en cours auprès de la FDA et EMA

### Hypothèse thérapeutique



# Vutrisiran Phase 3

## HELIOS·A

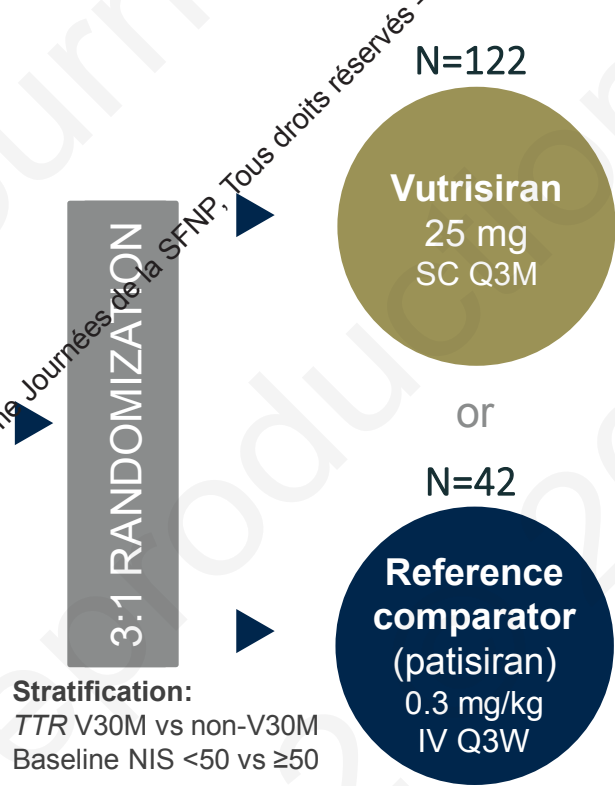


### Etude randomisée en ouvert chez des patients atteints d'amylose héréditaire avec polyneuropathie

- Présentation des résultats d'efficacité à 9 mois comparativement au groupe placebo externe de l'étude (groupe placebo de l'étude Apollo)

**Population de patients N=164**

- 18–85 ans
- Amylose héréditaire avec mutation TTR documentée
- NIS compris entre 5–130 et PND ≤IIIB
- KPS ≥60%
- Traitement préalable par stabilisateur de tétramère autorisé



**Résultats à 9 mois**

Vutrisiran vs APOLLO Placebo

**Critère Primaire**

- Variation du mNIS+7\* vs l'état initial

**Critères secondaires**

Variations vs l'état initial de:

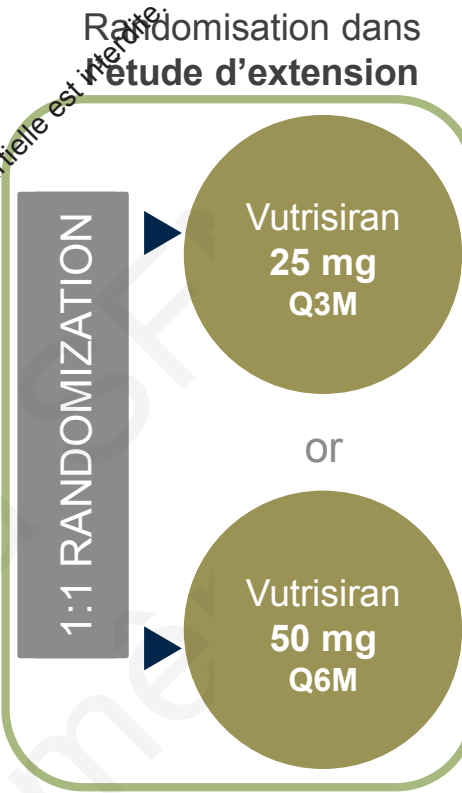
- Norfolk QOL-DN<sup>†</sup>
- T10m<sup>‡</sup>

**Critères exploratoires sélectionnés**

Variations vs l'état initial de

- IMCm
- R-ODS
- NT-pro BNP

Résultats à 18 mois



\*Higher scores of mNIS+7 indicate more neuropathy impairment (range, 0 to 304). <sup>†</sup>Higher scores of Norfolk QOL-DN indicate worse quality of life (range, -4 to 136). <sup>‡</sup>10-meter walk test speed (m/s) = 10 meters/mean time (seconds) taken to complete two assessments at each visit, imputed as 0 for patients unable to perform the walk; lower speeds indicate worse ambulatory function.  
10-MWT, 10-meter walk test; ATTRv, transthyretin-mediated amyloidosis (v for variant); IV, intravenous; KPS, Karnofsky performance status; mBMI, modified body mass index; mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score +7; NIS, Neuropathy Impairment Score; Norfolk QOL-DN, Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PND, polyneuropathy disability; Q3M, every 3 months; Q3W, every 3 weeks; R-ODS, Rasch-built overall disability scale; SC, subcutaneous; TTR, transthyretin.

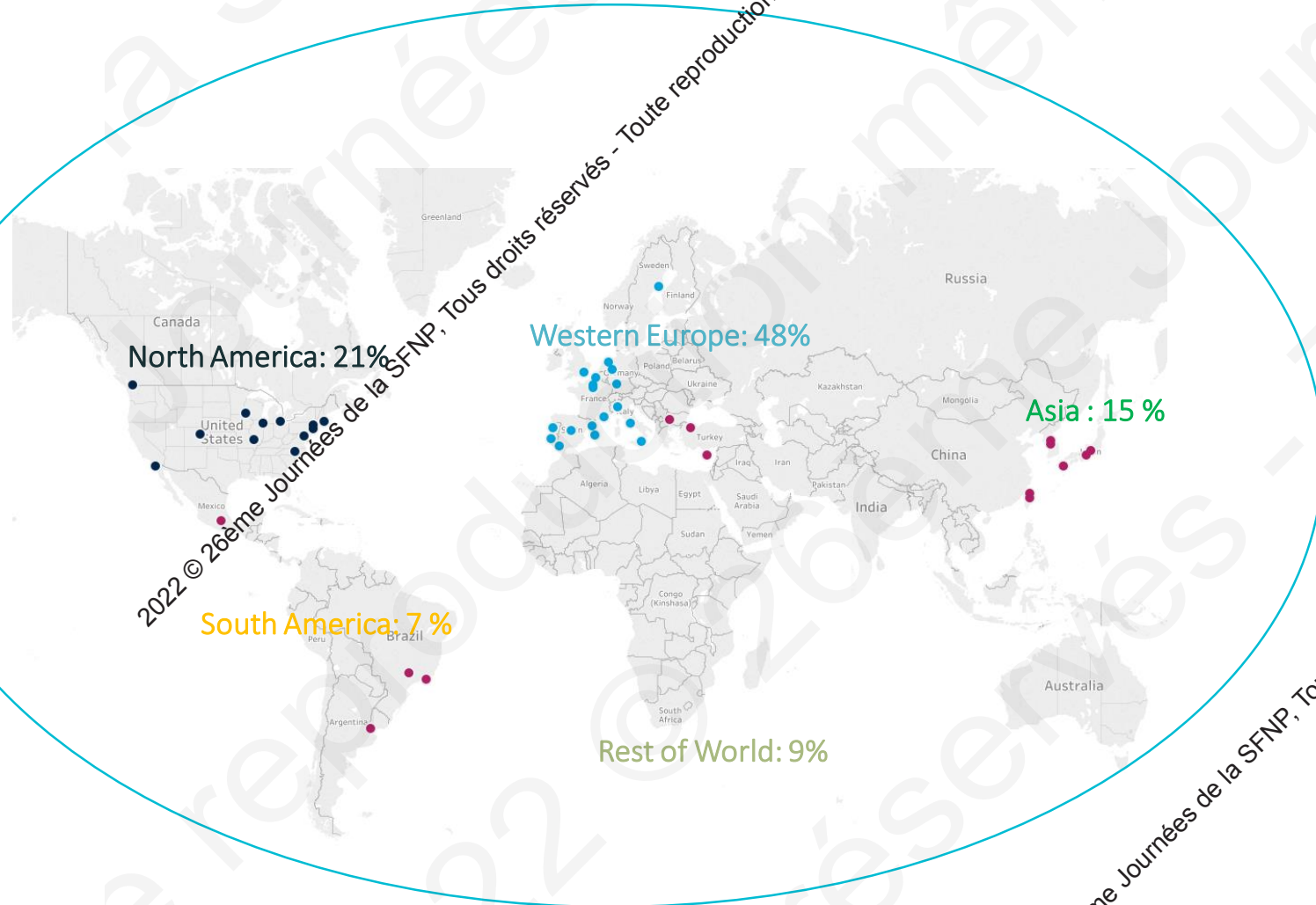
## Caractéristiques démographiques comparables entre Apollo et Hélios A

Caractéristiques	APOLLO	HELIOS-A	
	Placebo N=77	Vutrisiran N=122	Patisiran (N=42)
Age (years), médiane (extrémités)	63 (34, 80)	60 (26, 85)	60 (31, 81)
Hommes, n (%)	58 (75)	79 (65)	27 (64)
Mutation TTR, n (%)			
V30M	40 (52)	54 (44)	20 (48)
Non-V30M	37 (48)	68 (56)	22 (52)
NIS, moyenne (extrémités)	57 (7, 126)	43 (5, 127)	43 (6, 116)
<b>Score PND *, n (%)</b>			
I: Troubles sensitifs distaux, capacité de marche préservée	20 (26)	44 (36)	15 (36)
II : Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide	23 (30)	50 (41)	17 (40)
IIIA: Marche avec 1 ou 2 aides	22 (29)	16 (13)	7 (17)
IIIB: Marche avec 2 aides	11 (14)	12 (10)	3 (7)
Sous-population cardiaque, n (%) <sup>†</sup>	36 (47)	35 (29)	13 (31)

\*One patient (1.3%) in external placebo group had a PND score IV defined as confined to wheelchair or bedridden (not shown on the table). <sup>†</sup>Cardiac subpopulation was defined as patients who had pre-existing evidence of cardiac amyloid involvement (baseline left ventricular wall thickness  $\geq 1.3$  cm and no aortic valve disease or hypertension in medical history).

NIS, Neuropathy Impairment Score; PND, polyneuropathy disability; TTR, transthyretin.

# Recrutement Vutrisiran Phase 3 HELIOS A

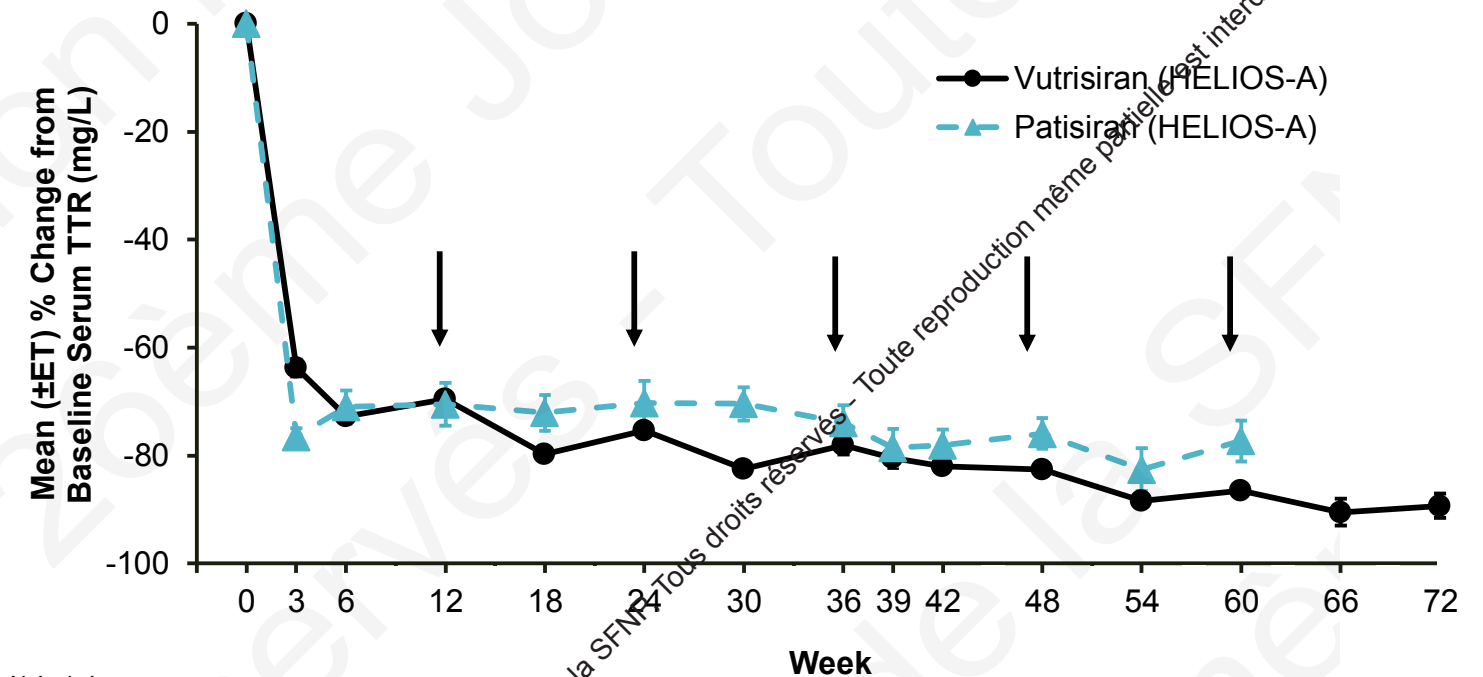


- 164 patients ayant une amylose héréditaire avec une polyneuropathie
- 67 sites dans 22 pays participants entre Nov 2019 et Mai 2021
- **France parmi les plus importants recruteurs avec 20 patients inclus**

# Diminution rapide et maintenue dans le temps du taux de TTR avec Vutrisiran

Réduction similaire à celle obtenue avec Patisiran

Variation en pourcentage des taux sériques de TTR vs l'inclusion



N évalués

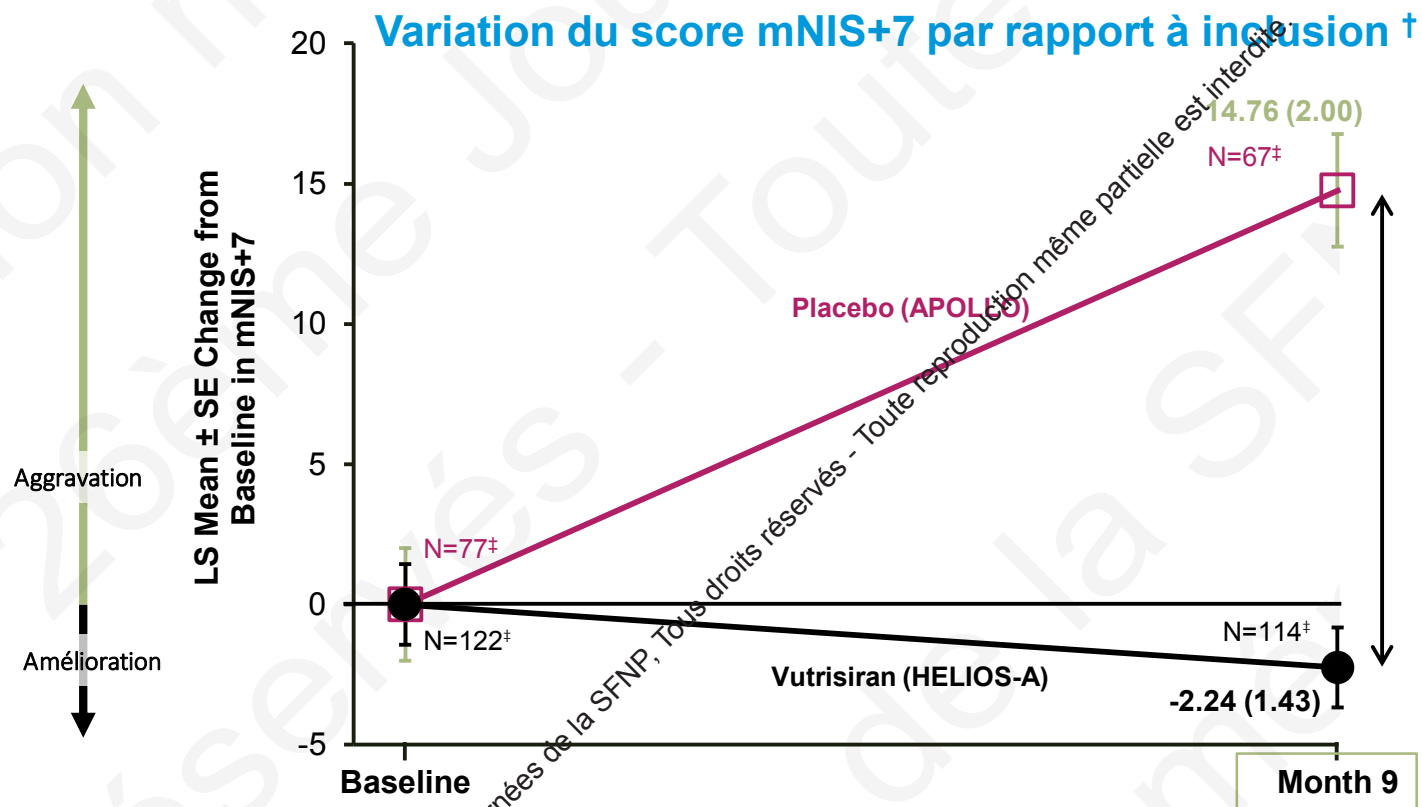
Vutrisiran	122	114	109	119	105	117	91	118	113	51	85	35	41	8	11
Patisiran	42	42	41	41	37	38	39	34	37	22	27	14	12		

En seulement une injection sous-cutanée tous les 3 mois, Vutrisiran a démontré une **réduction importante du taux de TTR** comparativement à l'état initial

\*Steady state was measured using Day 211 samples for vutrisiran.  
SD, standard deviation; SE, standard error; TTR, transthyretin.

## Amélioration significative du score des neuropathies avec Vutrisiran à 9 mois

- ✓ Améliorations démontrées du mNIS+7 dès le 9e mois avec Vutrisiran dans tous les sous groupes étudiés (VS 18e mois avec Patisiran)

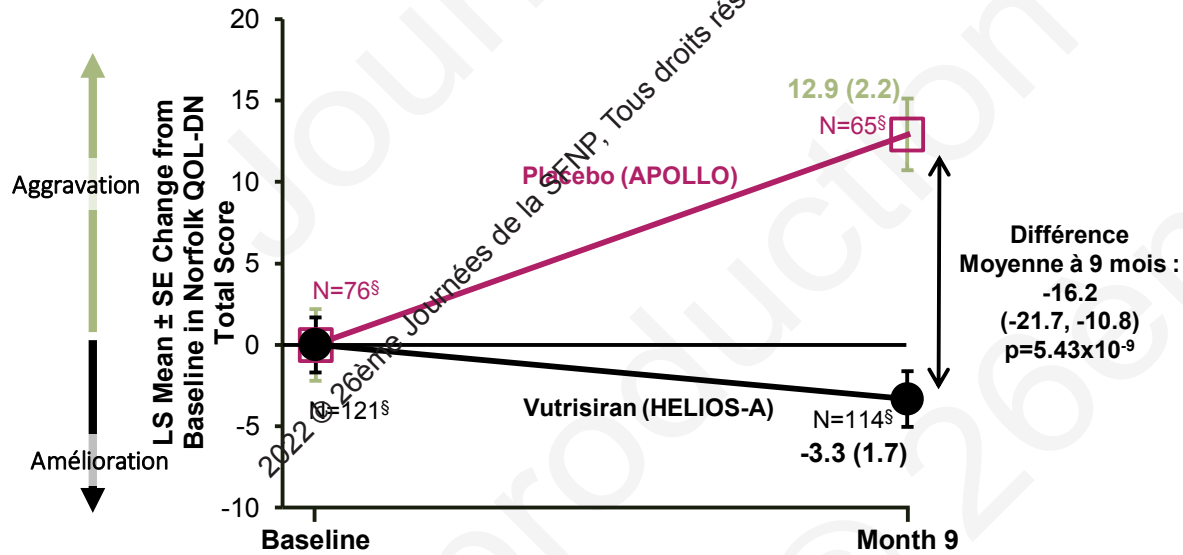


Différence Moyenne à 9 mois (Vutrisiran – Placebo) : -17.00  
(-21.78, -12.22)  
 $p=3.54 \times 10^{-12}$

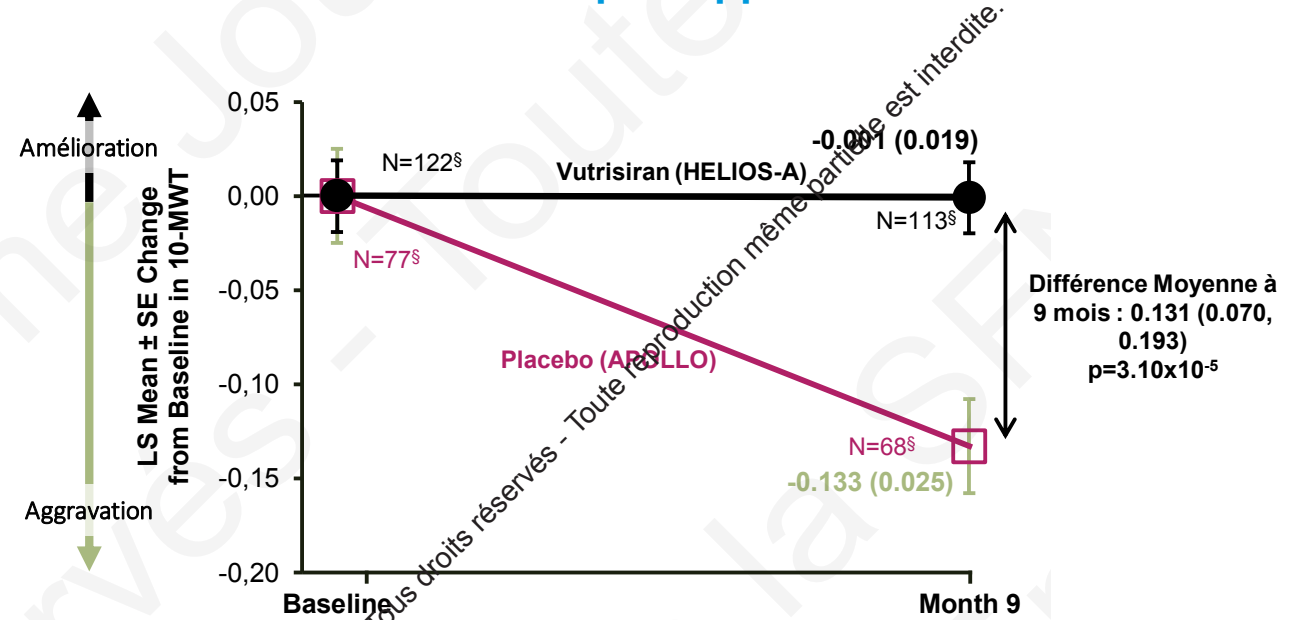


# Amélioration significative de la qualité de vie et de la vitesse de marche avec Vutrisiran à 9 mois

## Variation du score Norfolk QOL-DN LS par rapport à l'inclusion †



## Variation du T10m par rapport à l'inclusion ‡



Améliorations démontrées dans tous les sous-groupes étudiés

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Sécurité et tolérance à 9 mois dans l'étude Helios A

## Vutrisiran: profil de sécurité acceptable

La majorité des EI ont été de sévérité légère à modérée

- Pas d'arrêt ou de décès lié au traitement
- 2 sorties d'études (1.6%) dues à des EI jusqu'à 9 mois dans le bras vutrisiran. Les deux sont dues à des décès, aucun n'a été considéré lié au traitement.
  - Un décès par pneumopathie liée au COVID-19 et un autre par occlusion de l'artère iliaque
- Deux EI graves considérées liées au vutrisiran par les investigateurs :
  - Dyslipidémie et infection urinaire
- EIs ≥10% dans le groupe vutrisiran incluaient diarrhées, douleurs des extrémités, chute, et infections urinaires
  - Aucun de ces événements s'est produit à un taux similaire ou inférieur à celui du groupe placebo externe
- Réactions au site d'injection ont été rapportées chez 5 patients (4.1%) recevant le vutrisiran
  - Toutes étaient modérées et transitoires
- Pas de signaux relatifs à la sécurité concernant les tests des fonctions hépatiques, hématologie y compris la thrombocytopénie, ou dysfonction rénale liée au vutrisiran

	APOLLO <sup>†</sup>	HELIOS-A	
	Placebo (N=77) PY=96.1	Vutrisiran (N=122) PY=131.3	Patisiran (N=42) PY=43.2
Au moins un événement, n (%)			
EIs	75 (97.4)	114 (93.4)	40 (95.2)
EI graves	31 (40.3)	<b>21 (17.2)</b>	<b>17 (40.5)</b>
EIs sévères	28 (36.4)	<b>15 (12.3)</b>	<b>12 (28.6)</b>
EIs menant à l'arrêt du traitement	11 (14.3)	2 (1.6)	3 (7.1)
EIs menant à l'arrêt de la participation à l'étude	9 (11.7)	2 (1.6)	2 (4.8)
Décès	6 (7.8)	2 (1.6)	3 (7.1)

\*Cumulative safety data from first dose of study drug to data cut-off date (November 10, 2020). <sup>†</sup>External reference to reflect the type of disease-related events commonly reported in this population.

## Conclusion

- HELIOS-A est une étude de phase 3 en ouvert, de 18 mois, qui évalue l'efficacité de **Vutrisiran 25 mg** comparativement au bras placebo de l'étude Apollo chez les patients atteints d'amylose héréditaire à TTR avec PN
- Les patients de l'étude Hélios A randomisés dans le bras Vutrisiran 25 mg sont traités avec une **injection sous-cutanée trimestrielle**
- Une formulation Vutrisiran 50 mg en injection sous cutanée tous les 6 mois est actuellement étudiée chez la moitié des patients continuant la phase d'extension de l'étude Hélios A
- Vutrisiran a **atteint les objectifs primaires et secondaires en seulement 9 mois** :
  - Amélioration statistiquement significative vs placebo du score des neuropathies mNIS+7, de la qualité de vie (Norfolk QoL-DN) et de la vitesse de marche (T10m)
  - Chez la majorité des patients, une amélioration vs l'inclusion a été démontrée sur le score mNIS+7 et Norfolk QoL-DN
  - Les résultats des critères exploratoires à 9 mois ont démontré une amélioration vs baseline du handicap (RODS) et de l'IMCm
  - Une réduction rapide et significative du taux de TTR a été observé avec Vutrisiran, réduction similaire à celle obtenue avec patisiran
- Profil de tolérance acceptable
- **Demande d'AMM** en cours aux USA et Europe
- **Première présentation mondiale des résultats de 18 mois à la SFNP en fin de journée**

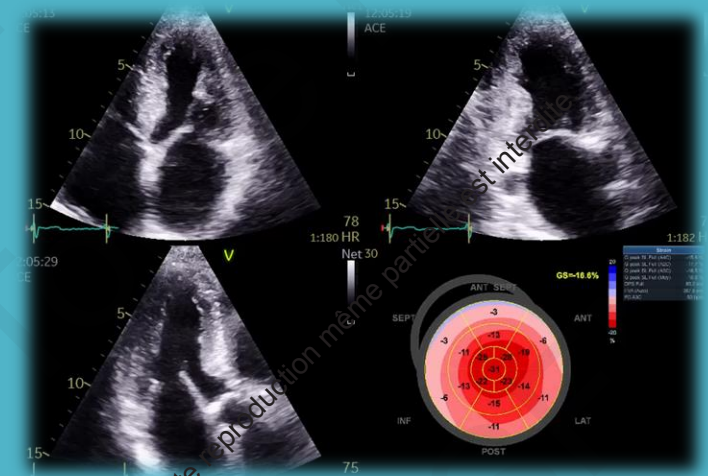
# *ARNi et amyloses à TTR*

## Un avenir prometteur pour le cœur

Pr Erwan Donal, cardiologue au CHU de Rennes

[erwan.donal@chu-rennes.fr](mailto:erwan.donal@chu-rennes.fr)

@DonalErwan



# Liens d'intérêt

Anylam

Pfizer

Neurimmune

Astra Zeneca

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

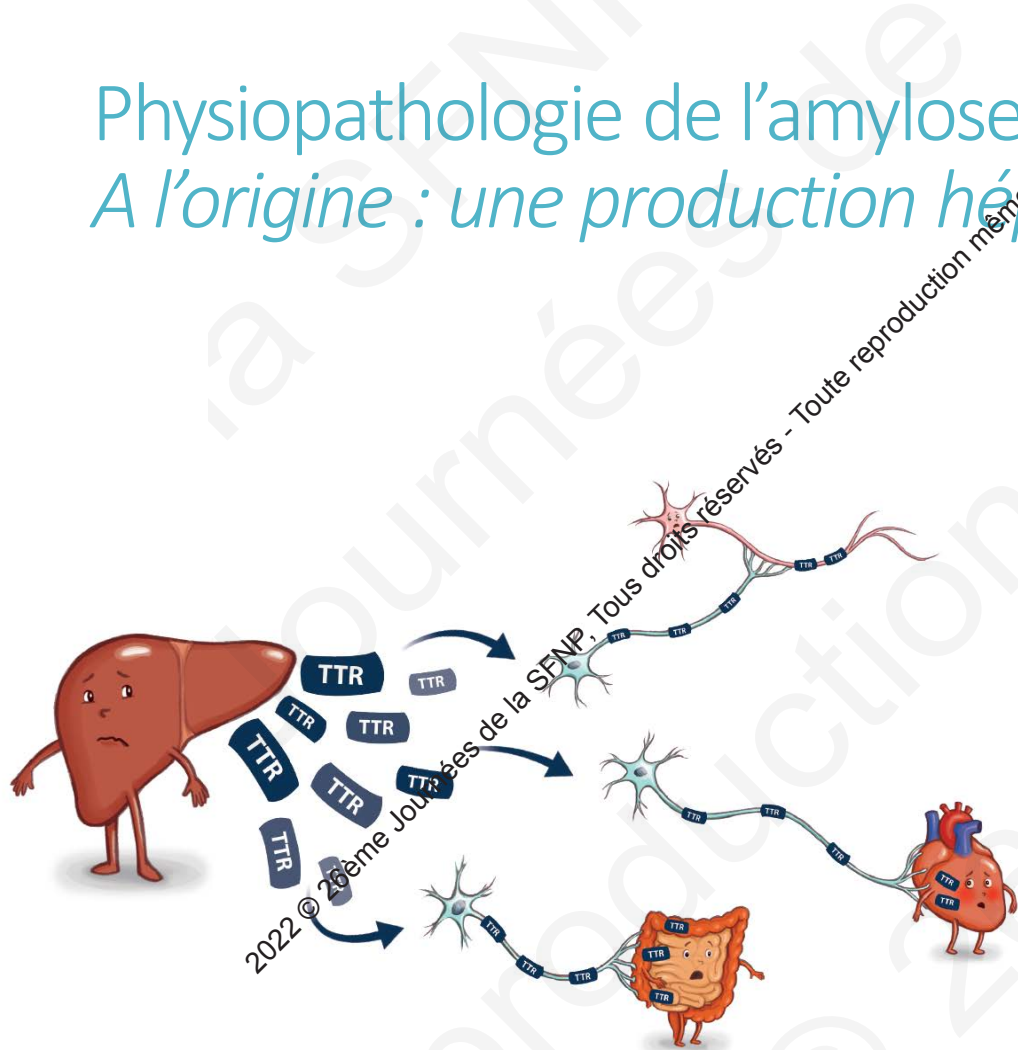
2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Sommaire

- Physiopathologie de l'ATTR-CM & rôle de la clairance
- Traitements actuellement disponibles : y a-t-il un besoin thérapeutique non couvert ?
- Actualités thérapeutiques en vie réelle
- De nombreuses études en ATTR-CM : 2022, le début d'une nouvelle ère ?

# Physiopathologie de l'amylose à TTR (ATTRv & ATTRwt)

## A l'origine : une production hépatique de TTR



### Dépôt amyloïde dans les nerfs périphériques autonomes et somatiques <sup>1</sup>

- Diminution de l'**adaptabilité** du rythme cardiaque
- **Régulation** anormale de la **PA**
- Réduction de la sensibilité des **baroréflexes**

### Symptomatologie <sup>1,2</sup>

- Hypotension orthostatique
- Syncopes
- Arythmies potentiellement mortelles
- Réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque

### Dépôt amyloïde dans les tissus cardiaques <sup>3</sup>

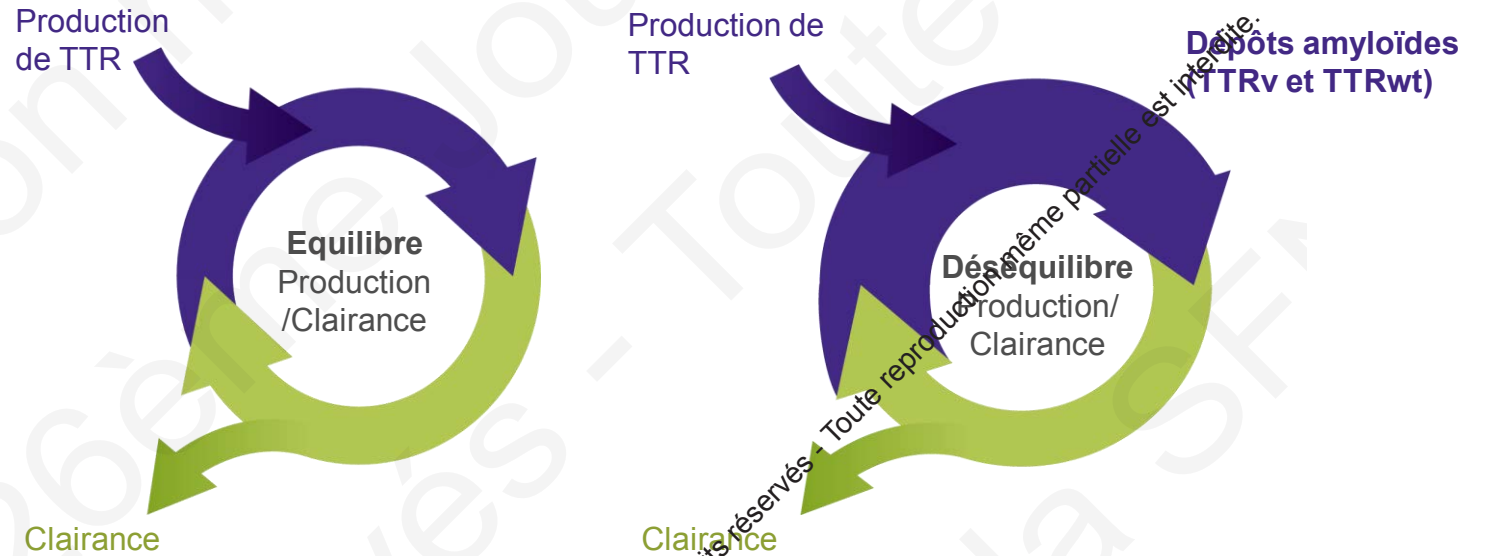
- **Épaississement** de la paroi ventriculaire
- Augmentation de la **rigidité** du myocarde
- Affection du système de **conduction**
- Infiltration des **valves** cardiaques

### Symptomatologie <sup>2</sup>

- Hypertrophie ventriculaire gauche concentrique
- FEVG préservée
- Insuffisance cardiaque

# La clairance, un processus physiologique d'élimination des dépôts amyloïdes

- Les dépôts amyloïdes commencent à se former quand la **vitesse de production dépasse la clairance physiologique** par les macrophages et fibroblastes<sup>1</sup>
- Une fois que les dépôts ont commencé à se former, ceux-ci constituent une **base pour la formation de nouveaux dépôts, accélérant le processus**<sup>1</sup>
- Les **“graines” de TTR mutée dans les autres organes** expliqueraient pourquoi certains patients continuent de progresser après transplantation hépatique (transplantation domino)<sup>2</sup>  
→ **Importance d'un traitement anti-amyloïde précoce ?**



**Le blocage précoce de la production de la TTR à la source permettrait-il de faire régresser les dépôts amyloïdes, grâce à la clairance?<sup>3,4</sup>**



# L'exemple des amyloses AL et AA pour illustrer l'impact de la clairance sur la survie

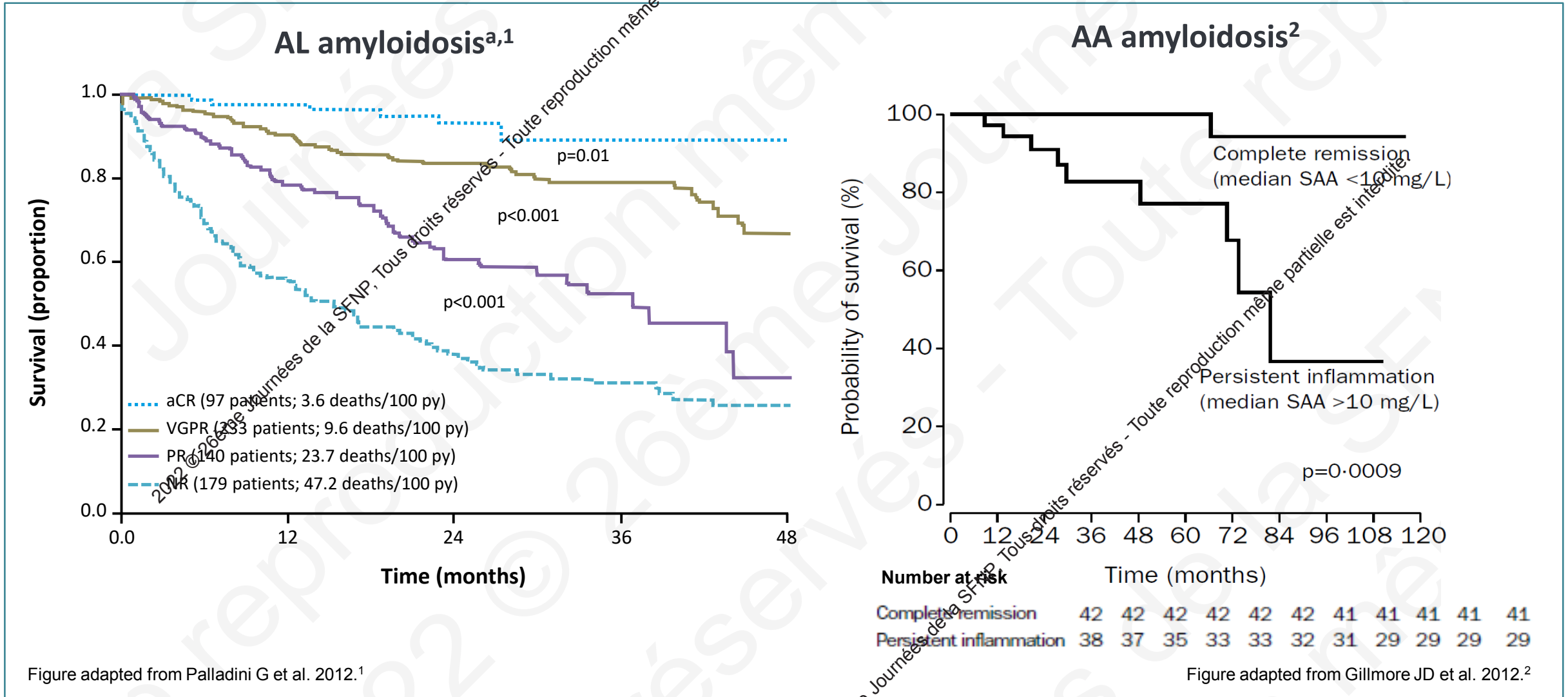


Figure adapted from Palladini G et al. 2012.<sup>1</sup>

Figure adapted from Gillmore JD et al. 2012.<sup>2</sup>

<sup>a</sup>Haematological response categories were defined as: aCR (negative serum and urine and normal FLC ratio); VGPR (dFLC]<40 mg/L; PR (dFLC decrease >50%); and NR.

AA, amyloid A; aCR, complete response; AL, light chain; dFLC, difference between involved and uninvolved FLCs; FLC, free light chain; NR, no response; PR, partial response; py, patient-years; SAA serum amyloid A protein; VGPR, very good partial response.

1. Palladini G et al. *J Clin Oncol* 2012;30:4541-9; 2. Gillmore JD et al. *Lancet* 2001;358:24-9.

# L'instauration d'un traitement précoce influe sur l'évolution de la maladie : exemple de l'hATTR

- **Les traitements** réduisant ou retardant la formation des dépôts amyloïdes (ATTRwt ou ATTRwt) sont **plus efficaces quand initiés précocement**<sup>1</sup>

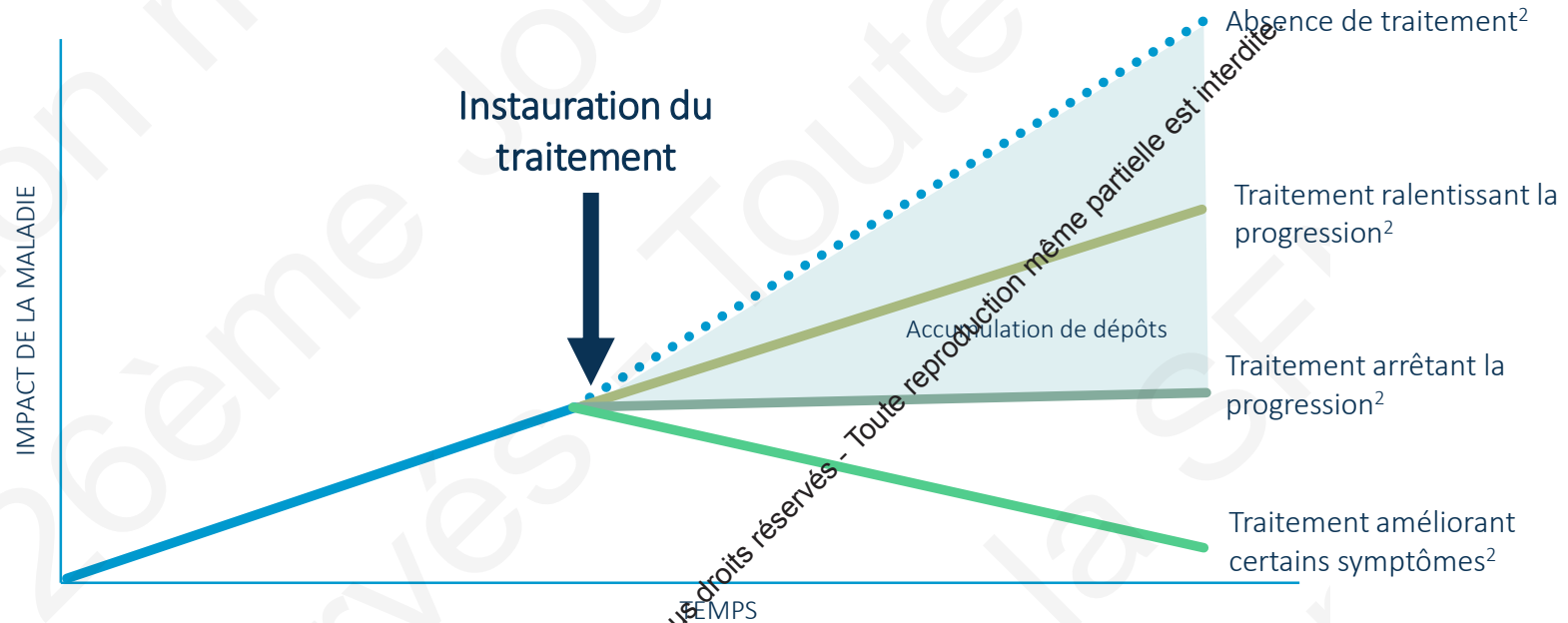


Schéma illustrant les résultats potentiels des différents traitements dans l'hATTR<sup>2</sup>

# Approches thérapeutiques possibles dans l'ATTR



**Transplantation bloquant la production de TTR mutée**

Greffe Hépatique

**Bloquer à la source la production de TTR mutée et sauvage**

ARN interférent (Patisiran)  
ASO (Inotersen)

**Stabilisation des tétramères de TTR mutée et sauvage**

Tafamidis

**Inhibition des dépôts amyloïdes de TTR mutée et sauvage**

Anticorps monoclonaux  
Perturbateur des fibrilles

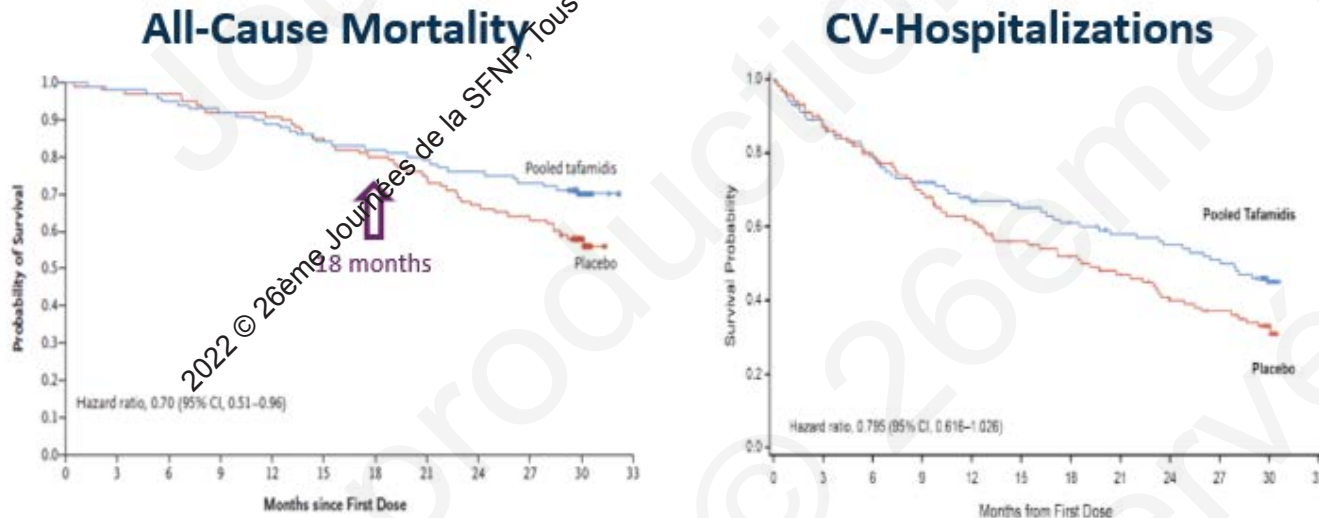
# Indications actuelles des traitements dans l'ATTR

	<b>Tafamidis 61mg</b> Stabilisateur de tétramère	<b>Patisiran</b> ARN interférent	<b>Inotersen</b> ASO
INDICATION	Vyndanor est indiqué dans le <b>traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire</b> chez les patients adultes <b>présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM)</b> .	Patisiran est indiqué dans le <b>traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR)</b> , chez les patients adultes atteints de <b>polyneuropathie de stade 1 ou 2</b>	Inotersen est indiqué dans le <b>traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2</b> chez les patients adultes atteints d' <b>amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR)</b>
MODE D'ADMINISTRATION	Une capsule administrée par voie orale en une prise journalière	Perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines avec une prémédication, à l'hôpital ou au domicile du patient	Injection sous-cutanée (SC) une fois par semaine, à l'hôpital ou au domicile du patient

# ATTR-ACT (tafamidis) : critère primaire

A 30 mois, le tafamidis a été associé à une réduction du risque de 30% de la mortalité toutes causes confondues et des hospitalisations liées aux maladies CV par rapport au placebo.

La différence de survie à 30 mois était de 19%.



**Table 3: Primary Analysis - Finkelstein-Schoenfeld Analysis of All-Cause Mortality and Frequency of Cardiovascular-related Hospitalizations (ITT Population) - Study B3461028**

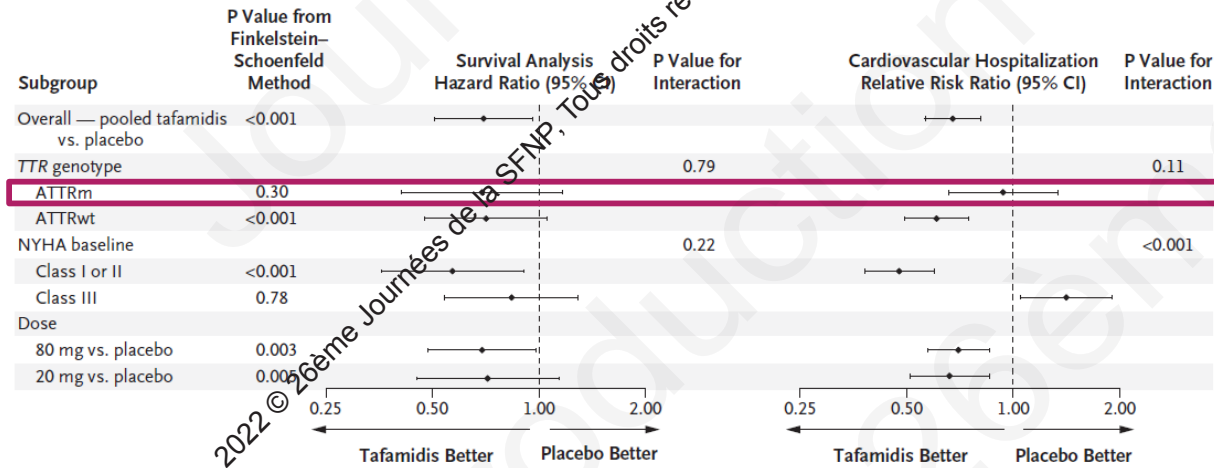
	<b>Pooled Tafamidis (N=264)</b>	<b>Placebo (N=177)</b>
Number (%) of Patients Alive at Month 30	186 (70.5)	101 (57.1)
Average frequency of CV Hospitalizations during 30 months (per patient per year) among those alive at Month 30 [1]	0.297	0.455
p-value from Finkelstein-Schoenfeld method [2]	0.0006	

Issu de l'EMR Vyndaqel

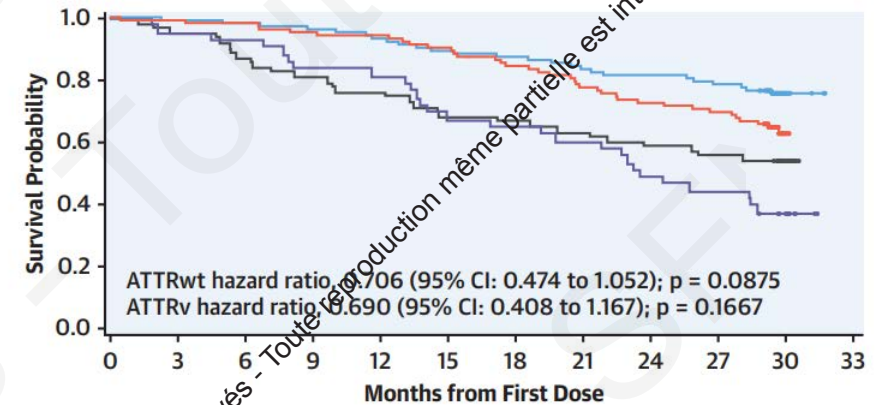
Différence de survie au mois 30 : 70,5% dans le groupe tafamidis et 57,1% dans le groupe placebo soit une amélioration de 19% en faveur de tafamidis

Sur une période de 30 mois, le tafamidis a été associé à une mortalité toutes causes confondues inférieure à celle du placebo (29,5 % vs 42,9 % ; HR 0,70 [IC 95 % 0,51-0,96]) : 30% de réduction du risque de mortalité et à un taux d'hospitalisations liées aux maladies cardiovasculaires inférieur à celui du placebo avec un rapport de risque relatif de 0,68 (0,48/an vs 0,70/an ; IC 95 % 0,56-0,81).

# ATTR-ACT (tafamidis) : sous-groupe hATTR



**CENTRAL ILLUSTRATION** All-Cause Mortality With Tafamidis and Placebo in Patients With Wild-Type and With Variant Transthyretin Amyloidosis



## No. at Risk

Patients Remaining at Risk (Cumulative Events)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
ATTRwt, Tafamidis	200	199	197	193	187	179	174	169	163	158	80	0
ATTRwt, Placebo	0	2	4	8	14	22	27	32	38	43	49	49
ATTRv, Tafamidis	134	132	131	127	126	121	113	105	97	94	40	0
ATTRv, Placebo	0	2	3	7	8	13	21	29	37	40	48	49
ATTRwt, Tafamidis	63	60	55	51	48	43	42	40	37	35	19	0
ATTRv, Tafamidis	0	3	8	12	15	20	21	23	26	28	29	29
ATTRwt, Placebo	43	41	40	36	35	29	28	26	21	19	11	0
ATTRv, Placebo	0	2	3	7	8	14	15	17	22	24	27	27

Rapezzi, C. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2020; ■(■):■-■.

# ATTR-ACT (tafamidis): autres résultats cardiaques

Biomarqueur

NT-proBNP

L'augmentation du NT-proBNP par rapport à l'inclusion avec tafamidis était plus faible qu'avec placebo : la progression de la souffrance cardiaque est ralentie par tafamidis

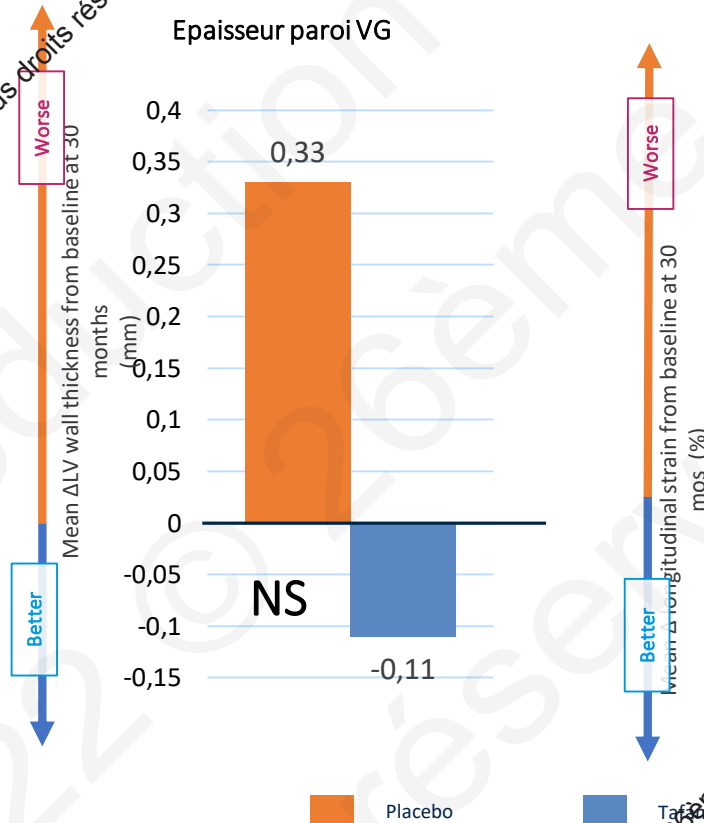
Différence des moindres carrés:

-735,14  
à 12 mois

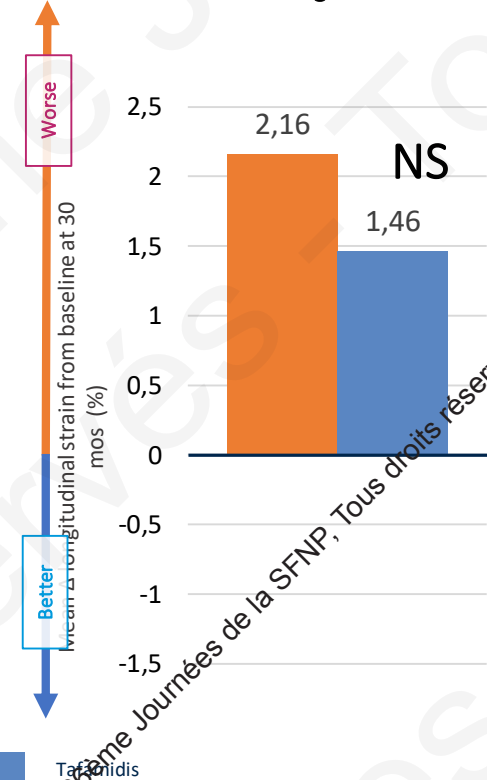
-2180,54  
à 30 mois

Echocardiographie

Épaisseur paroi VG

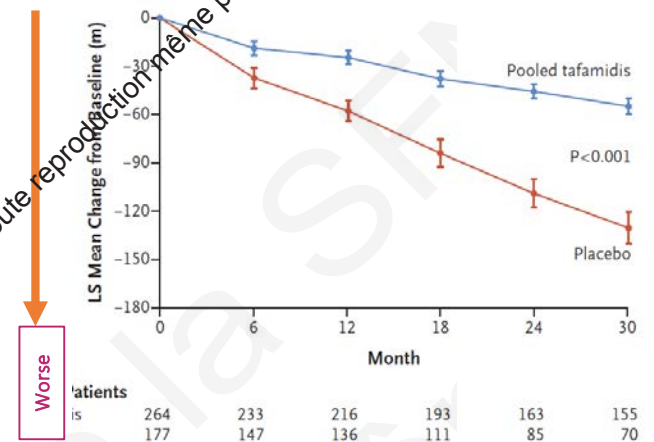


Déformation longitudinale



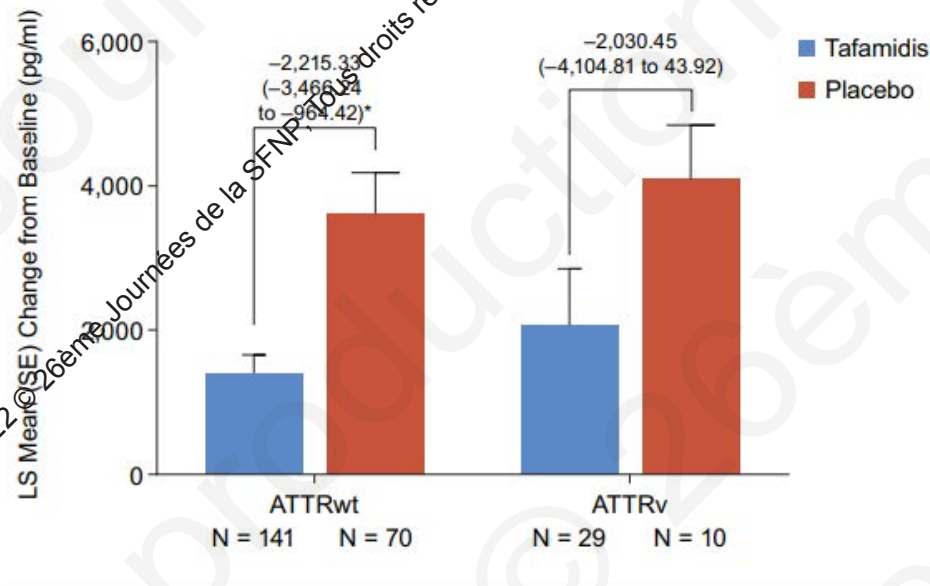
Fonctionnel

Test de marche de 6 minutes



# ATTR-ACT (tafamidis): sous-groupe hATTR

**FIGURE 3** LS Mean Change in NT-proBNP From Baseline to Month 30 With Tafamidis and Placebo in Patients With ATTRwt and With ATTRv

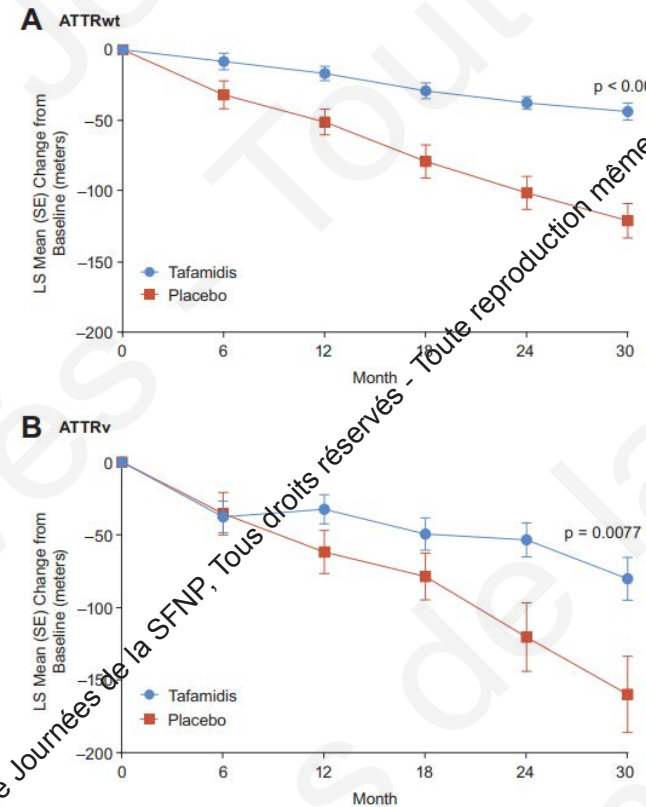


LS mean difference (95% CI) with tafamidis from placebo shown **above the columns**.

\*p < 0.05 for tafamidis compared with placebo. CI = confidence interval; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; other abbreviations as in

Figure 1.

**FIGURE 1** LS Mean Change in 6MWT Over 30 Months' Treatment With Tafamidis and Placebo in Patients With ATTRwt and With ATTRv





# La réduction de TTR circulante à la source de la production permettrait-elle de réduire les dépôts amyloïdes?

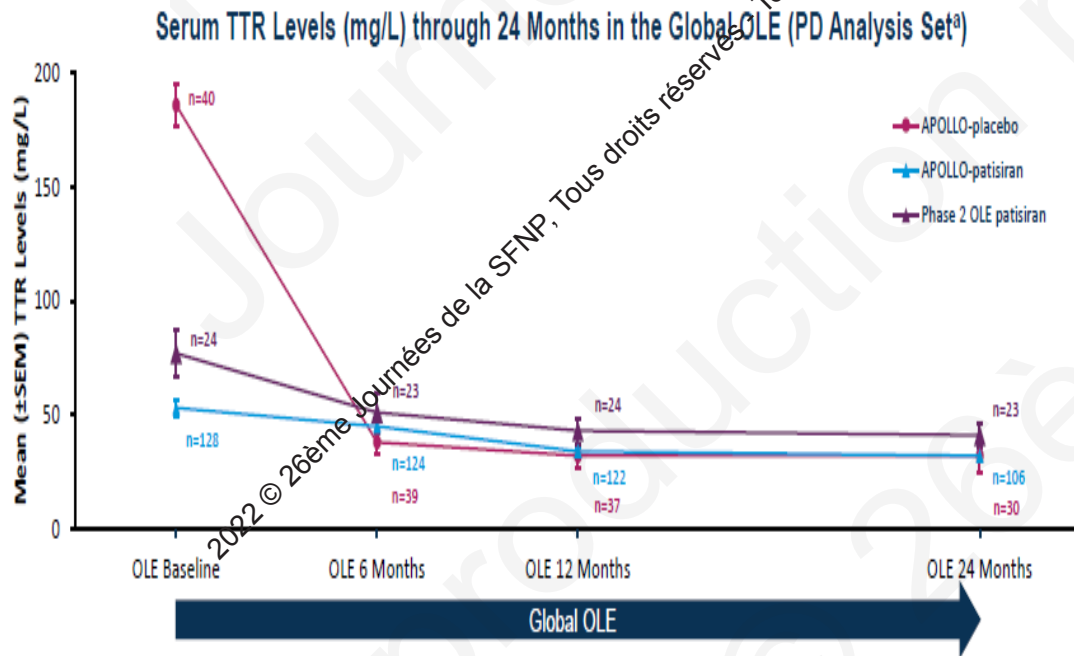
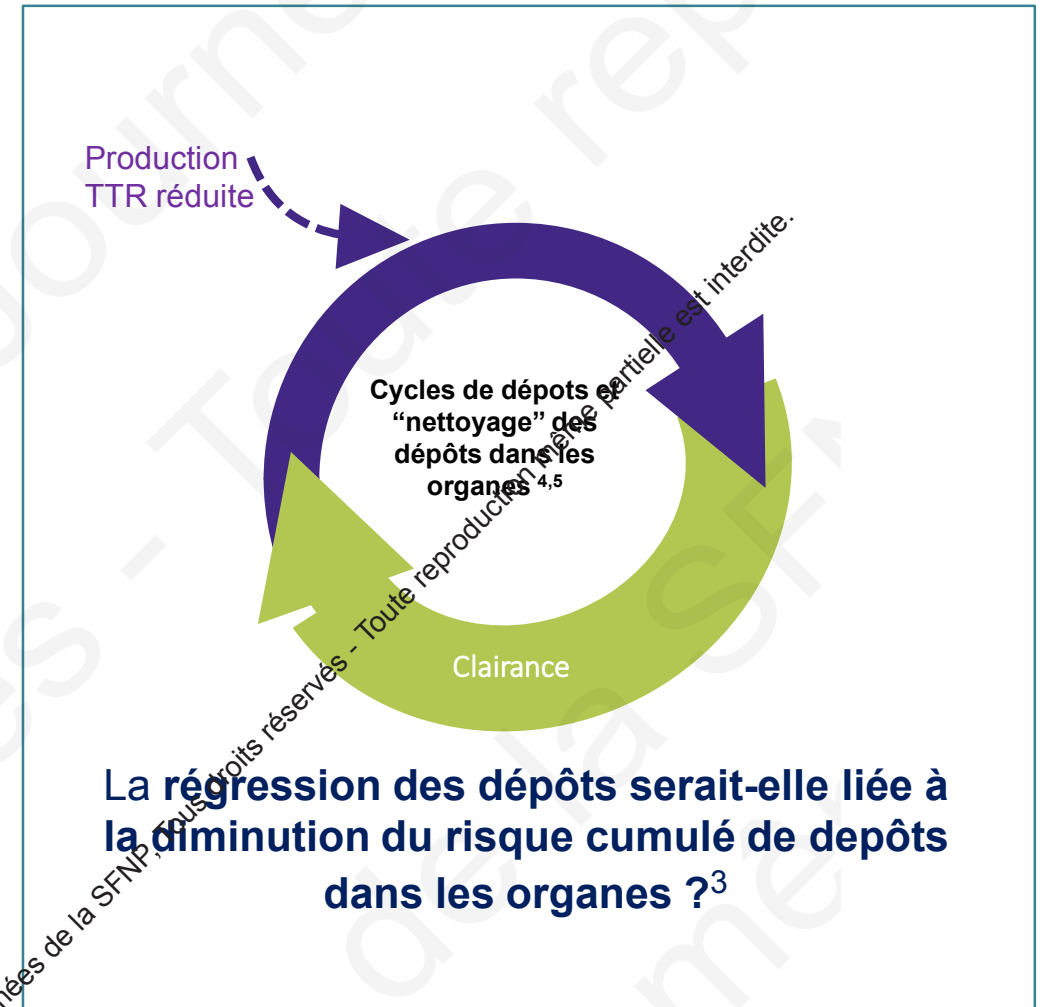


Figure adapted from Adams D et al. 2020.<sup>2</sup>



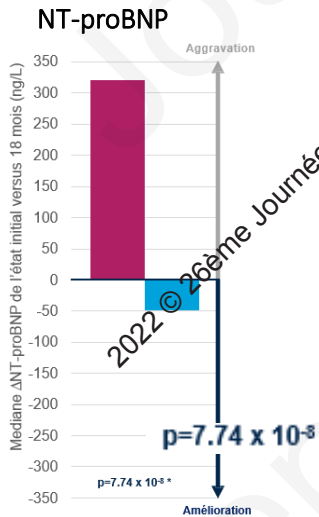
1. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_en.pdf); 2. Adams D et al. Peripheral Nerve Society Annual Meeting; Miami, FL, USA (held virtually); June 2020; 3. Coelho T et al. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:179; 4. Misumi Y, et al. *Lab Invest*. 2013;93(8):911–20. 5. Saelices L, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(29):E6741–E6750

# Apollo (patisiran) : critères cardiologiques exploratoires\*

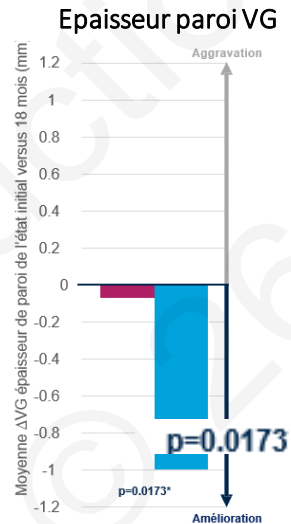
Résultats de l'étude de phase 3 APOLLO menée auprès de 225 patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine présentant une **PN de stade 1 ou 2**

\***Sous-population cardiaque** prédéfinie : patients présentant les signes d'une atteinte cardiaque amyloïde préexistante à l'inclusion, sans problème de santé confondant (c.à.d. patients dont l'épaisseur de la **paroi ventriculaire gauche (VG)** est  $\geq 1,3$  cm à l'état basal et ne présentant aucun antécédent médical d'hypertension ou de valvulopathie aortique).

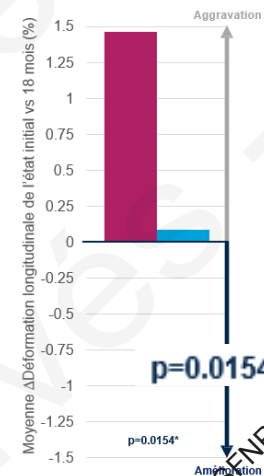
## Biomarqueur



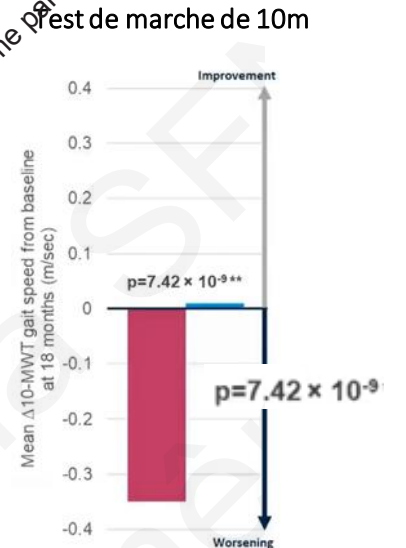
## Echocardiographie



## Déformation longitudinale



## Fonctionnel



Des **réductions des taux de NT-proBNP** (par rapport aux valeurs à l'inclusion) ont été **observées 9 mois avant les changements des paramètres échocardiographiques**

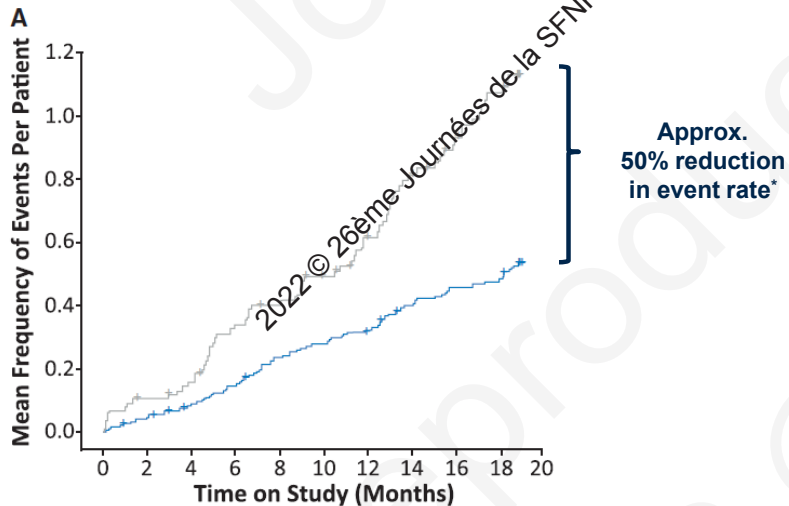
# Apollo (patisiran) : Analyse post-hoc de morbi-mortalité

Résultats de l'étude de phase 3 APOLLO menée auprès de 225 patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine présentant une **PN de stade 1 ou 2**

Une sous-population cardiaque (126/225) patients présentant à la fois une PN et une CM a été pré-spécifiée dans l'étude APOLLO : épaisseur de la paroi du ventricule gauche au départ  $\geq 13$  mm et absence d'antécédents d'hypertension ou de valvulopathie aortique.

Les paramètres cardiaques exploratoires pré-spécifiés ont été évalués dans cette sous-population.

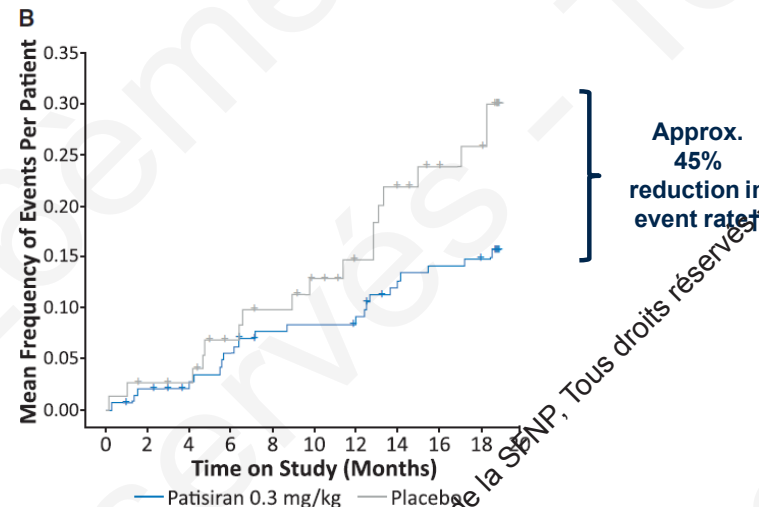
## Composite Rate of All-Cause Hospitalization and Mortality



A, Composite rate of all-cause hospitalization and mortality

HR, 0.48 (95% CI, 0.34–0.69).

## Composite Rate of Cardiac Hospitalization and All-Cause Mortality



B, Composite rate of cardiac hospitalization and all-cause mortality.

HR, 0.54 (95% CI, 0.28–1.01).

Différence de décès au mois 18 dans la sous-population cardiaque  
-5,6% (5/90) dans le bras patisiran  
-11,1% (4/36) dans le bras placebo  
Soit une différence de 50% en faveur du patisiran

### Limites :

- Critères d'inclusion = ATTR-PN Stade 1 ou 2 mais population peu sévère sur le plan cardiaque
- Analyse post-hoc sur un nombre restreint de patients
- 18 mois d'étude

# Vie réelle (1/2) : Le traitement par patisirane a entraîné une réduction de la charge amyloïde cardiaque par rapport aux contrôles

- Investigator Initiated Study and real world evidence analysis

→ 16 patients ATTR-CM héréditaire traités par patisirane et évaluation à 12 mois

- Réduction de la charge amyloïde cardiaque (mesurée par le volume extracellulaire à l'IRM cardiaque) chez **38% des patients** traités par patisirane (0% dans groupe témoins)

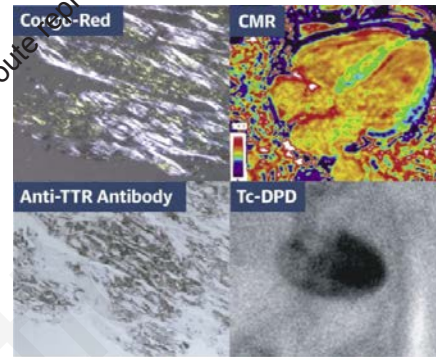
- Amélioration significative du test de marche de 6 minutes dans groupe patients traités vs témoins ( $p < 0,005$  vs témoins)

→ +169m à 12 mois

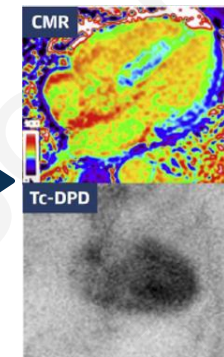
- Réduction du NT-proBNP chez les patients traités par patisirane ( $p < 0,001$  vs témoins)

- 15 des 16 patients traités par patisirane ont montré une réduction de la captation de  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD.

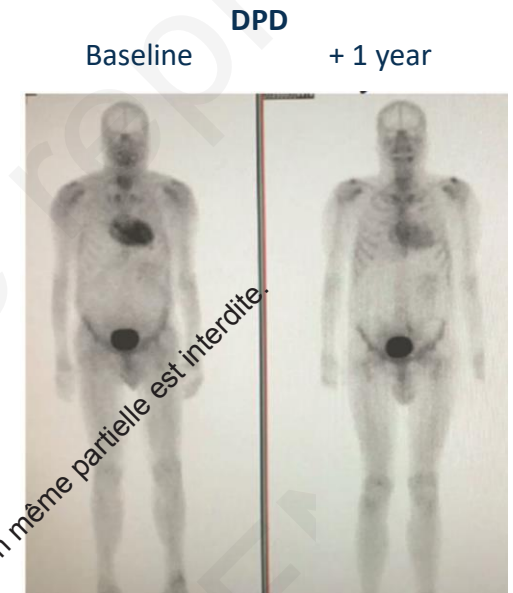
Captage inchangé chez le dernier patient



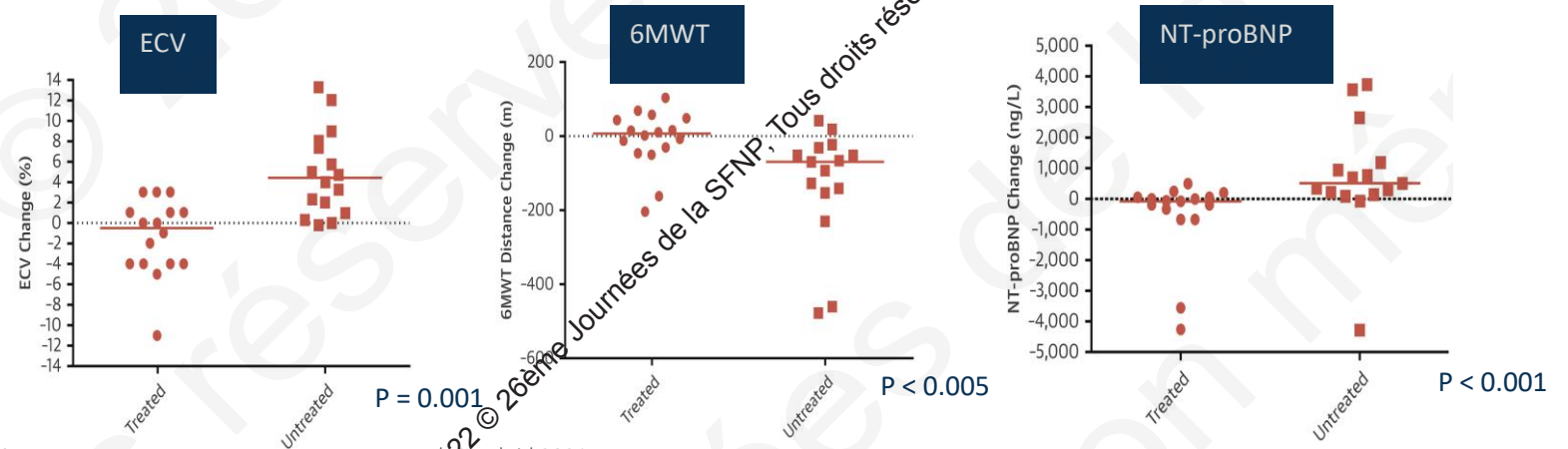
Traitement



- ECV ↓
- NT-proBNP ↓
- 6MWT ↑
- DPD Uptake ↓



Dot plots compare changes from baseline to 12 months among treated and untreated patients (solid horizontal lines represent group medians). (A) Change in ECV ( $p = 0.001$ , Mann-Whitney  $U$  test). (B) Change in NT-proBNP concentration ( $p < 0.001$ , Mann-Whitney  $U$  test). (C) Change in 6MWT distance ( $p < 0.005$ , Mann-Whitney  $U$  test). 6MWT = 6-min walk test; ECV = extracellular volume; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.



# Vie réelle (2/2) : Les silenciers géniques réduiraient la charge amyloïde cardiaque (IRM cardiaque)

## Case report

### Profil patient : Patient hATTR mixte

- Neuropathie
- Arythmies
- Troubles de la conduction (bloc AV)
- HVG
- Dûs à des dépôts amyloïdes dans le VG

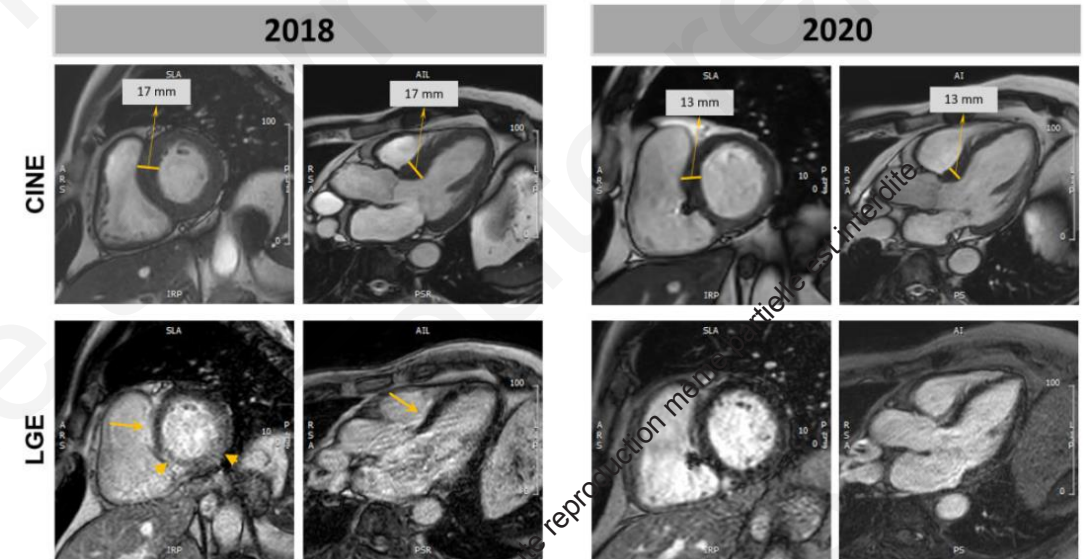
### Traitements spécifiques séquentiels

- Février 2012 – Octobre 2018: **Tafamidis**
- Novembre 2018 – Mai 2019 : **Inotersen (6 mois)**
- Juin 2019—Présent : **Patisiran (15 mois)**

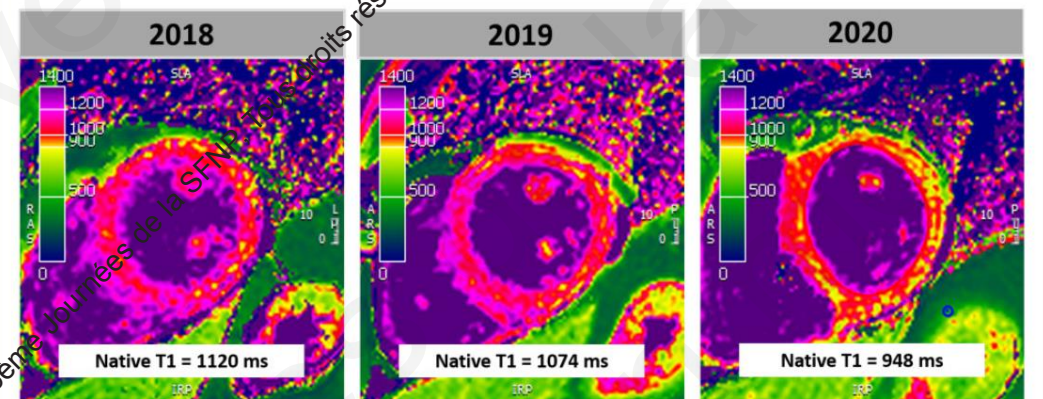
### Learning points

- In a patient at high risk for developing cardiac amyloidosis (e.g. carrier of pathogenic mutations in the transthyretin gene), a **definitive diagnosis can usually be achieved non-invasively** using imaging techniques such as multi-parametric cardiovascular magnetic resonance (CMR).
- In the era of anti-amyloid—disease-modifying—therapies, **serial multi-parametric CMR**, including late gadolinium enhancement and T1- mapping techniques, plays an important **role not only in the early diagnosis but also in the surveillance of amyloid cardiomyopathy progression**.
- Currently **emerging anti-amyloid therapies might have the potential not only to stop but even to reverse (to a certain degree)** the pathological process of amyloid infiltration leading to cardiomyopathy

(LGE) : late gadolinium enhancement



Tafamidis	Inotersen jusqu'en mai 2019 Patisiran à partir de juin 2019	Patisiran
-----------	--	-----------



**Figure 2** Native T1 maps in mid-ventricular short-axis view acquired in 2018, 2019, and at present evaluation (2020). An elevated averaged native myocardial T1 time for the whole slice was measured in 2018 with normalization in 2020.

# NEURO-TTR (inotersen): critères cardiaques\*

Résultats cardiologiques dans la sous-population pré-spécifiée de patients hATTR atteints de cardiomyopathie dans l'essai NEURO-TTR. Les biomarqueurs n'ont pas été évalués

Résultats de l'étude de phase 3 NEURO-TTR menée auprès de 172 patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine présentant une **polyneuropathie de stade 1 ou 2**

\*La présence d'une cardiomyopathie était définie par un diagnostic de cardiomyopathie à transthyrétine au début de l'essai ou par les critères suivants : une épaisseur de la paroi interventriculaire de 13 mm ou plus à l'échocardiographie transthoracique au début de l'essai, vérifiée par un lecteur central, ou aucun antécédent connu d'hypertension persistante (pression artérielle systolique  $\geq 150$  mm Hg) dans les 12 mois précédant la sélection.

	Neuro-TTR: Change from baseline		Least-square mean difference	P value
	Placebo (n=33)	Inotersen (n=75)		
Posterior wall thickness, cm	0.001 (-0.088, 0.091)	-0.025 (-0.094, 0.044)	-0.026 (-0.132, 0.080)	<b>0.621</b>
IV septal thickness, cm	0.015 (-0.072, 0.101)	-0.042 (-0.110, 0.025)	0.057 (-0.159, 0.045)	<b>0.270</b>
Global longitudinal strain, %	0.94 (-0.23, 2.11)	1.14 (0.15, 2.13)	0.20 (-1.17, 1.56)	<b>0.771</b>

Différence non significative

# Sécurité des traitements dans l'amylose hATTR

Ces résultats sont issus d'études indépendantes qui n'ont pas vocation à être comparées entre elles

## ATTR-ACT

La fréquence des événements indésirables chez les patients traités par 80 mg de tafamidis méglumine a été généralement similaire et comparable à celle du placebo.

Événements indésirables survenus chez > 5% des patients	Tafamidis 20 mg N=88 n (%)	Tafamidis 80 mg N=176 n (%)	Placebo N=177 n (%)
Fibrillation atriale	16 (18,2)	35 (19,9)	33 (18,6)
Insuffisance cardiaque	30 (34,1)	46 (26,1)	60 (33,9)
Insuffisance cardiaque congestive	17 (19,3)	22 (12,5)	33 (18,6)
Douleur abdominale	6 (6,8)	9 (5,1)	8 (4,5)
Constipation	14 (15,9)	26 (14,8)	30 (16,9)
Diarrhée	10 (11,4)	22 (12,5)	39 (22,0)
Nausée	9 (10,2)	20 (11,4)	36 (20,3)
Fatigue	16 (18,2)	29 (16,5)	33 (18,6)
Cedème périphérique	17 (19,3)	30 (17,0)	31 (17,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (8,0)	17 (9,7)	16 (9,0)
Infection des voies urinaires	9 (10,2)	16 (9,1)	27 (15,3)
Chute	27 (30,7)	43 (24,4)	41 (23,2)
Surcharge de liquide	13 (14,8)	19 (10,8)	29 (16,4)
Goutte	10 (11,4)	18 (10,2)	29 (16,4)
Syndrome du canal carpien	5 (5,7)	5 (2,8)	4 (2,3)
Etourdissements	17 (19,3)	25 (14,2)	37 (20,9)
Syncope	5 (5,7)	11 (6,3)	16 (9,0)
Insuffisance rénale aiguë	12 (13,6)	17 (9,7)	29 (16,4)
Dyspnée	21 (23,9)	29 (16,5)	55 (31,1)
Effusion pleurale	12 (13,6)	14 (8,0)	32 (18,1)

## APOLLO

Dans l'étude Global OLE, la majorité des EIs étaient d'intensité légère à modérée.

L'effet indésirable lié au traitement le plus fréquent était des **réactions liées à la perfusion**

### Exposure and Overall Safety in the Global OLE

Patients with ≥1 Event, n (%)	APOLLO-placebo (n=49)	APOLLO-patisiran (n=137)	Phase 2 OLE Patisiran (n=25)	Global OLE Total Patisiran (n=211)
<b>Exposure in Global OLE</b>				
Mean exposure, months (range)	25.3 (1.3–46.2)	30.4 (1.3–51.4)	43.0 (35.4–46.9)	30.7 (1.3–51.4)
Cumulative no. of doses	1691	5838	1487	9016
<b>Safety</b>				
AE	48 (98.0)	136 (99.3)	25 (100.0)	209 (99.1)
Severe AE	27 (55.1)	42 (30.7)	7 (28.0)	76 (36.0)
SAE	34 (69.4)	59 (43.1)	11 (44.0)	104 (49.3)
IRR	13 (26.5)	15 (10.9)	3 (12.0)	31 (14.7)
AE leading to study withdrawal	18 (36.7)	12 (8.8)	0	30 (14.2)
Death <sup>a</sup>	16 (32.7)	13 (9.5) <sup>b</sup>	0	29 (13.7)

Data as of interim cut-off October 7, 2019. <sup>a</sup>All deaths summarized, including deaths due to AE that are not treatment-emergent. <sup>b</sup>In this group, 1 additional patient with breast cancer died 6.5 months after withdrawing from the study.

## NEURO-TTR

Les principaux signaux de sécurité liés à l'inotersen (EIG) dans l'essai NEURO-TTR étaient les suivants :

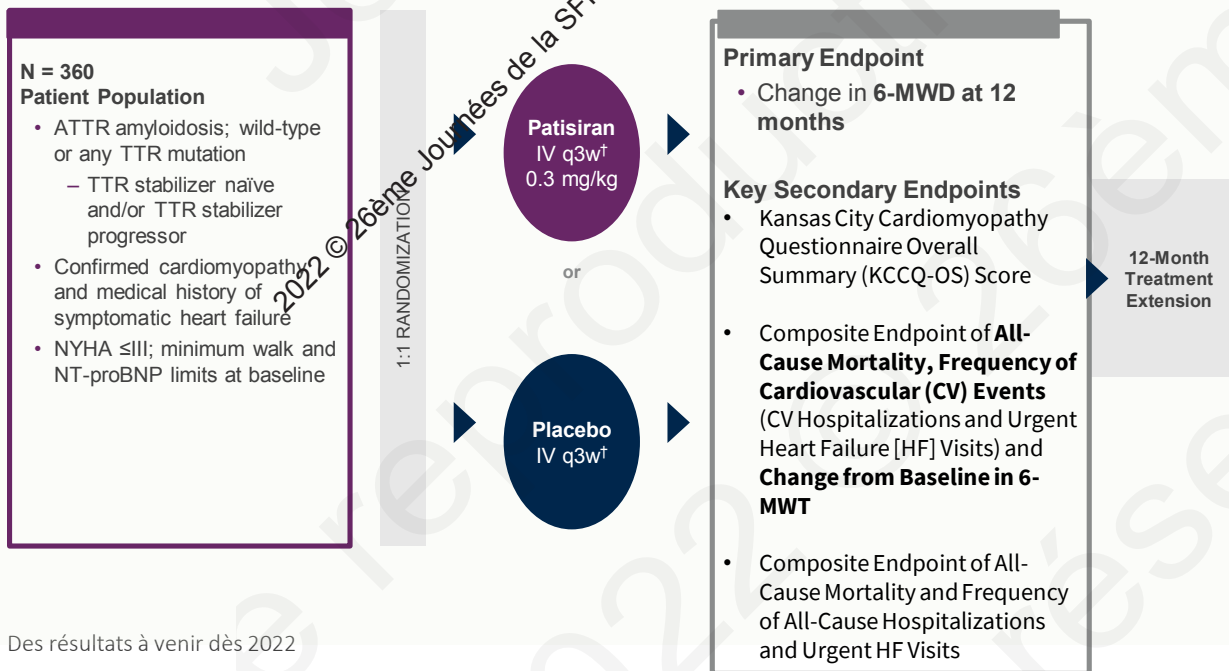
- **Thrombocytopenie (3 patients)** avec une numération plaquettaire <25 000 par millimètre cube
- **Glomérulonéphrite (3 patients)**

	Inotersen (n=112)	Placebo (n=60)
Adverse events	16 (14.3%)	1 (1.6%)
Withdrawn voluntarily	2 (1.8%)	3 (5%)
Disease progression	2 (1.8%)	3 (5%)
Met renal stopping rule	2 (1.8%)	1 (1.6%)
Withdrawn by sponsor	2 (1.8%)	–
Underwent liver transplant	1 (0.1%)	–
Total discontinuations	25 (22.3%)	8 (13.3%)

# Apollo B & Helios B : deux ARNi prochainement dans l'ATTR-CM ?

## APOLLO·B

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in ATTR Amyloidosis Patients with Cardiomyopathy

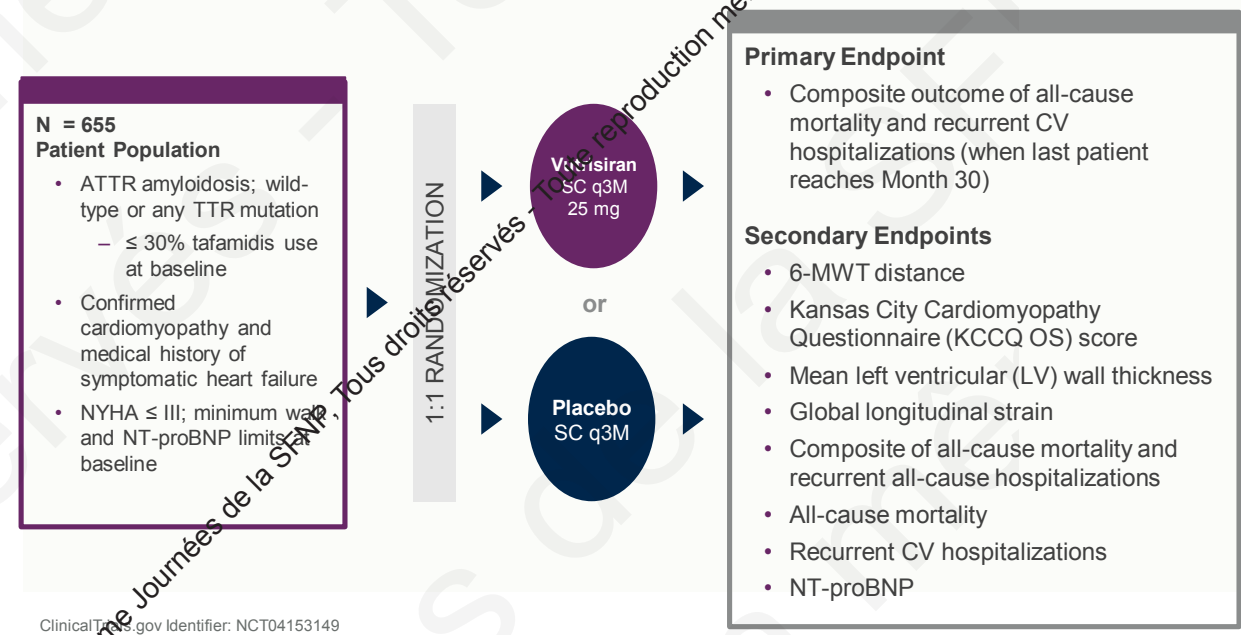


## HELIOS·B

Randomized, Double-Blind Outcomes Study in ATTR Amyloidosis Patients with Cardiomyopathy



HELIOS·B



ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04153149

Des résultats à venir dès 2022

\* Subject to protocol finalization; concomitant use of local standard of care allowed during study, including TTR stabilizer

† To reduce likelihood of infusion-related reactions, patients receive following premedication or equivalent at least 60 min. before each study drug infusion: 10 mg (low dose) dexamethasone; oral acetaminophen; H1 and H2 blockers

NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: N-terminal pro b-type natriuretic peptide; 6-MWD: 6-Minute Walk Distance



# Nouveau stabilisateur de TTR et nouvel ASO bientôt dans l'ATTR-CM ?

## ATTRibute-CM, Acoramidis, Stabilisateur de TTR

510 patients, 30 mois

Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

### Primary Outcome Measures

- **6 Minute Walk Test (6MWT) at Month 12**

→ **Objectif non atteint**

- A hierarchical combination of all-cause mortality, frequency of cardiovascular-related hospitalization, and change from baseline to Month 30 of treatment in the total distance walked in 6 minutes

### Secondary Outcome Measures

1. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) at Month 12

→ **Amélioration du KCCQ au mois 12**

1. 6 Minute Walk Test (6MWT) at Month 30
2. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) at Month 30
3. Incidence of treatment-emergent events -12 & 30 months
4. Acoramidis pharmacodynamic assessments of TTR stabilization by Fluorescent Probe Exclusion Assay at Day 28 & month 30
5. Acoramidis pharmacodynamic assessments of TTR stabilization by Western Blot at Day 28 & month 30
6. All-cause mortality [ Time Frame: 30 months ]
7. Frequency of cardiovascular-related hospitalization [ Time Frame: 30 months ]
8. Cardiovascular-related mortality [ Time Frame: 30 months ]

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03860935>

## CardioTTRansform, Eplontersen, ASO

750 patients , 120 semaines

Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled

### Primary Outcome Measures

Composite Outcome of Cardiovascular (CV) Mortality and recurrent CV clinical events

### Secondary Outcome Measures

1. Change From Baseline in the 6MWT Distance
2. Change From Baseline in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) Scores
3. CV Mortality
4. Rate of CV Clinical Events
5. Rate of All-Cause Mortality

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04136171>

# En conclusion

- Depuis 2019, confirmation de l'efficacité du tafamidis pour ralentir la progression de la maladie et diminuer le risque de mortalité (30% de diminution du risque à 30 mois).
- De nombreux espoirs thérapeutiques pour les patients avec ATTR-AL : se dirige-t-on vers l'arrêt de la progression de la maladie, voire la régression de la charge amyloïde ?